



ÖSTERREICHISCHE  
AKADEMIE DER  
WISSENSCHAFTEN



INSTITUT FÜR  
TECHNIKFOLGEN-  
ABSCHÄTZUNG

## **EINSATZ VON STATINEN ZUR SEKUNDÄRPRÄVENTION VON KARDIO-VASKULÄREN ERKRANKUNGEN**

**EIN SYSTEMATISCHER REVIEW  
GESUNDHEITSÖKONOMISCHER ANALYSEN**

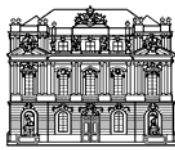
**ITA-PROJEKTBERICHT NR. B30**

**ISSN: 1819-1320**

**ISSN-ONLINE: 1818-6556**







# **EINSATZ VON STATINEN ZUR SEKUNDÄRPRÄVENTION VON KARDIO-VASKULÄREN ERKRANKUNGEN**

**EIN SYSTEMATISCHER REVIEW  
GESUNDHEITSÖKONOMISCHER ANALYSEN**

INSTITUT FÜR TECHNIKFOLGEN-ABSCHÄTZUNG  
DER ÖSTERREICHISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

*Projektleitung und -bearbeitung:* Dr. Ingrid Zechmeister

*Methodische Projektbegleitung:* Dr. Claudia Wild

*Begutachtet von:* Univ. Prof. Dr. Uwe Siebert  
Dr. Franz Wiesbauer

STUDIE IM AUFTRAG  
DES HAUPTVERBANDS DER ÖSTERREICHISCHEN SOZIALVERSICHERUNGSTRÄGER

WIEN, IM MÄRZ 2006

## **IMPRESSUM:**

### **Medieninhaber:**

Österreichische Akademie der Wissenschaften  
Juristische Person öffentlichen Rechts (BGBl 569/1921 idF BGBl I 130/2003)  
Dr. Ignaz Seipel-Platz 2, A-1090 Wien

### **Herausgeber:**

Institut für Technikfolgen-Abschätzung (ITA)  
Strohgasse 45/5, A-1030 Wien  
<http://www.oeaw.ac.at/ita>

Die ITA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Instituts für Technikfolgen-Abschätzung.  
Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal „epub.oeaw“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:  
<http://epub.oeaw.ac.at/ita/ita-projektberichte>

ITA-Projektbericht Nr. b30  
ISSN: 1819-1320  
ISSN-online: 1818-6556  
<http://epub.oeaw.ac.at/ita/ita-projektberichte/d2-2b30.pdf>

© 2006 ITA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

Vorwort .....	I
Zusammenfassung/Summary .....	III
1 Einleitung .....	1
2 Gesundheitspolitischer Hintergrund, Fragestellung und Ziel des Berichts .....	3
3 Statine: Wirkungsmechanismus und medizinische Effektivität .....	5
4 Systematischer Review ökonomischer Analysen .....	9
4.1 Ökonomische Evaluation im Gesundheitswesen: Methodenübersicht und kritische Würdigung .....	9
4.2 Literatursuche und Suchstrategie .....	14
4.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	15
4.4 Verwendete Instrumente zur Qualitätsbeurteilung .....	16
4.5 Ergebnisse der Studien .....	17
4.5.1 Ausgewählte Studien .....	17
4.5.2 Beschreibung der Ergebnisse und Bewertung der Studienqualität .....	18
4.5.3 Tabellarische Zusammenfassung der Studienergebnisse .....	34
4.5.4 Übersicht zu verwendeten entscheidungsanalytischen Modellen .....	49
5 Diskussion der Ergebnisse und Schlussfolgerungen .....	53
5.1 Gesamteinschätzung der Studienergebnisse .....	53
5.2 Limitationen des Reviews .....	54
5.3 Bedeutung der Ergebnisse für den österreichischen Kontext .....	55
5.4 Schlussfolgerungen .....	58
6 Literatur .....	61
Anhang .....	69
Abkürzungsverzeichnis .....	69
Glossar .....	70
Quellenangaben der ausgewählten Studien für Volltextanalyse .....	73
Verwendeter Qualitätskatalog (Siebert et al. 1999a) .....	74

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4.1-1: Schematische Darstellung zur inkrementellen Kostenberechnung; adaptiert nach Drummond et al. (2005).....	11
Abbildung 4.5-1: Flussdiagramm des Auswahlprozesses.....	17
Abbildung 4.5-2: Effektivität in LYS/QALYs nach Zeithorizont; eigene Berechnung.....	29
Abbildung 4.5-3: Durchschnittliche IKEVs/IKNVs bei langfristiger Statintherapie zur Sekundärprävention von KHK; eigene Berechnung.....	31
Abbildung 5.3-1: Kardio-vaskuläre Mortalität; Quelle: Petersen et al. (2005).....	57

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Plazebo-kontrollierte klinische Studien zu Statintherapie: Relative Risiken von Ereignissen in der Sekundärprävention (95 % CI) (statistisch signifikante Ergebnisse fett); Quelle: Ward et al. (2005).....	6
Tabelle 3-2: Absolute Risikoreduktion und NNT bei Sekundärprävention in ausgewählten Studien; Quelle: Ward et al. (2005).....	6
Tabelle 4.1-1: Evaluationstypen; adaptiert nach Leidl, v.d. Schulenburg und Wasem (1999).....	9
Tabelle 4.5-1: Kriterienkatalog zu methodologischen Aspekten.....	19
Tabelle 4.5-2: Kriterienkatalog zu Ergebnissen.....	19
Tabelle 4.5-3: Methodologische Charakteristika der Studien.....	21
Tabelle 4.5-4: Berücksichtigte Kostenarten in der Evaluation der Statintherapie.....	25
Tabelle 4.5-5: Effektivität von Langzeit-Statintherapie in LYS/LMS oder QALYs.....	28
Tabelle 4.5-6: Zusätzliche Kosten (netto) und IKEVs bei langfristiger Statinbehandlung konvertiert in € nach BIP Kaufkraftparitäten (Jahr 2004).....	30
Tabelle 4.5-7: verwendete Grenzwerte für gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft in €.....	32
Tabelle 4.5-8: Datenextraktion – Methodologische Aspekte/1 (k. A. = keine Angabe).....	35
Tabelle 4.5-9: Datenextraktion – Ergebnisse/1 (n. r. = nicht relevant).....	36
Tabelle 4.5-10: Datenextraktion – Methodologische Aspekte/2.....	37
Tabelle 4.5-11: Datenextraktion – Ergebnisse/2.....	38
Tabelle 4.5-12: Datenextraktion – Methodologische Aspekte/3.....	39
Tabelle 4.5-13: Datenextraktion – Ergebnisse/3.....	40
Tabelle 4.5-14: Datenextraktion – Methodologische Aspekte/4.....	41
Tabelle 4.5-15: Datenextraktion – Ergebnisse/4 (k = in 1.000 £).....	42
Tabelle 4.5-16: Datenextraktion – Methodologische Aspekte/5.....	43
Tabelle 4.5-17: Datenextraktion – Ergebnisse/5.....	44
Tabelle 4.5-18: Datenextraktion – Methodologische Aspekte/6.....	45
Tabelle 4.5-19: Datenextraktion – Ergebnisse/6.....	46
Tabelle 4.5-20: Datenextraktion – Methodologische Aspekte/7.....	47
Tabelle 4.5-21: Datenextraktion – Ergebnisse/7.....	48
Tabelle 4.5-22: Übersicht zu den Modellen/1.....	50
Tabelle 4.5-23: Übersicht zu den Modellen/2.....	51
Tabelle 4.5-24: Übersicht zu den Modellen/3.....	52
Tabelle 5.3-1: Stationäre Verweildauern bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Jahr 2001; Quelle: OECD (2005).....	58

# Vorwort

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen aufgrund ihrer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten eine gesundheitspolitische Herausforderung dar. Ein anerkannter Risikofaktor für die Erkrankungen ist unter anderem ein erhöhter Serum-Cholesterin-Spiegel. Als medikamentöse Strategie zur Senkung des Cholesterins wurden die sogenannten Statine entwickelt. Sie werden seither in zunehmendem Ausmaß breit zur Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen eingesetzt.

Für die Sozialversicherungsträger stellt sich die Frage, ob der steigende Einsatz von Statinen eine medizinisch und ökonomisch sinnvolle Verwendung von öffentlichen Mitteln darstellt. Die gesundheitsökonomische Evaluation ist eine Methode, die in dieser Frage Hilfestellung bietet, indem sie den medizinischen Nutzen den Kosten alternativer Maßnahmen gegenüberstellt und damit Anhaltspunkte zum effizienten Einsatz von Ressourcen liefert.

Zum Thema ‚Statineinsatz in der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen‘ wurden bereits zahlreiche gesundheitsökonomische Studien durchgeführt. Eine methodisch standardisierte Aufarbeitung dieser Literatur liefert eine wertvolle Grundlage für wissensbasierte Entscheidungen. Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit zu gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien soll Entscheidungsträgern und sonstigen Interessierten eine Informationsgrundlage zu ökonomischen Aspekten zum Einsatz von Statinen in der Sekundärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bieten.

Folgende Fragen standen im Zentrum der Arbeit

- Wie ist auf Basis der vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz der Einsatz von Statinen in der Sekundärprävention nach Effizienzkriterien zu bewerten?
- In welchen Größenordnungen bewegen sich die als Folge des Statineinsatzes konstatierten Einsparungspotenziale im stationären Bereich?
- Inwieweit sind die Studienergebnisse auf den österreichischen Versorgungskontext übertragbar?
- Welche der verwendeten wissenschaftlichen Modelle erscheinen für eine österreich-spezifische gesundheitsökonomische Untersuchung geeignet?

Das Projekt wurde vom Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger finanziert.

Die Autorin bedankt sich bei allen ExpertInnen, die ihre Zeit und Expertise zur Verfügung gestellt haben und durch wertvolle Kommentare die Arbeit unterstützten. Neben den externen Gutachtern Dr. Franz Wiesbauer/Medizinische Universität Wien und Prof. Uwe Siebert/Institut für Public Health, Medical Decision Making und Health Technology Assessment an der Universität für Gesundheitswissenschaften, Medizinische Informatik und Technik (UMIT) gilt mein Dank Dipl. Biol. Gaby Sroczynski/UMIT für zahlreiche hilfreiche Anregungen.

**Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit Statinen nimmt zu**

**gesundheitsökonomische Evaluation prüft Ressourceneinsatz für Statine nach Effizienzkriterien**

**systematische Literaturübersicht liefert Informations- und Entscheidungsgrundlage**

**behandelte Fragen**

**Finanzierung**

**externe Begutachtung**





# Zusammenfassung/Summary

## Kontext:

Herz-Kreislauf Erkrankungen zählen zu den häufigsten Erkrankungen in Industrieländern und sind mit hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten verbunden. Zu ihrer Behandlung sowie zu ihrer Prävention finden zahlreiche (medizinische) Maßnahmen Anwendung. Eine breit eingesetzte pharmakologische Intervention ist die Verabreichung von Statinen zur Senkung des Blut-Cholesterin-Spiegels, der als wesentlicher Risikofaktor für kardio-vaskuläre Erkrankungen gilt. Seit der Markteinführung der Statine Anfang der 90er Jahre kam es zu einer erheblichen Mengenausweitung: diese ist nicht nur durch den breiten Einsatz der Statine in der Sekundärprävention, die nicht (einmal) mehr in Frage gestellt wird, sondern durch deren Einsatz auch in der Primärprävention zu erklären.

## Fragestellung und Ziel:

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit über international durchgeführte ökonomische Bewertungen zum Einsatz von Statinen in der Sekundärprävention von kardio-vaskulären Erkrankungen stellt den 1. Teil einer 2-teiligen Analyse dar und hatte zur Aufgabe, die durch breiten Statineinsatz erwarteten ‚verhinderten‘ klinischen Ereignisse und die dadurch bedingte Kostenersparnis systematisch darzustellen. Die Gegenüberstellung von prognostizierten Effekten durch die medikamentöse Sekundärprävention und die tatsächlichen Auswirkungen in der Versorgungsrealität ist Untersuchungsgegenstand des 2. Teils der Arbeit.

## Methode:

Eine Literatursuche zu „gesundheitsökonomischen Evaluationen von Statinen in der Sekundärprävention“ in Medline und in HTA-Datenbanken ergab insgesamt 265 Einträge, aus denen nach definierten Ein- und Ausschlusskriterien 35 relevanten Studien für die systematische Analyse gefiltert wurden. Die Datenextraktion erfolgte nach anerkanntem Transparenzkatalog. Die gewählten Studien wurden nach Fragestellung und Forschungsziel, Forschungsdesign, medizinischen Charakteristika der Studienpopulation, ökonomischen Fragestellungen der Kostenermittlung und nach dem Umgang mit Unsicherheit analysiert und anhand eines Qualitätskataloges beurteilt.

## Ergebnisse:

Die Effektivität von Statinen hinsichtlich Surrogatendpunkten (signifikante Senkung des Serum-Cholesterin-Spiegels) und hinsichtlich klinischer Endpunkte (signifikante Senkung des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos) ebenso wie die Kosten-Effektivität in der Sekundärprävention gilt als gesichert.

- Die relative Risikoreduktion (RRR) hinsichtlich klinischer Ereignisse (nicht fataler Schlaganfall, Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris, sowie koronare Revaskularisation) bewegt sich zwischen 18 % (Instabile Angina Pectoris) und 43 % (fataler Myokardinfarkt).
- Die absolute Risikoreduktion (ARR) beim kombinierten Endpunkt KHK Mortalität und Morbidität bewegt sich zwischen 3 und 9 %.
- Die Effektgröße NNT (number needed to treat) zeigt auf, wie viele PatientInnen behandelt werden müssen, um ein Ereignis zu verhindern. Sie liegt bei Statinen in der Sekundärprävention zwischen 30 und 80: deutlich geringer bei Myokardinfarkt, deutlich höher bei Schlaganfall.
- Das Basisrisiko für KHK Mortalität liegt zwischen 10 % und 15 %.

**breiter Einsatz von Statinen bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei primärer und sekundärer Prävention**

**Bericht gibt Übersicht über prognostizierte „verhinderte“ klinische Ereignisse und dadurch bedingte Kostenersparnisse beim Einsatz der Statine in der Sekundärprävention**

**systematische Literatursuche, -auswahl und Datenanalyse**

**Statine in der Sekundärprävention gelten als wirksam und kosten-effektiv:**

**RRR 18-43 %**

**ARR 3-9 %**

**NNT 30-80**

**Basisrisiko 10-15 %**

**2-6 gewonnene  
Lebensmonate  
unter 10.000 €/LYS  
oder QALY**

**Kostenersparnis:  
keine vollständige  
Kompensation**

**Kosten-Effektivität  
in Österreich größer:  
nur bei tatsächlicher  
Entlastung intramuraler  
Versorgung**

- Die gewonnenen Lebensjahre (LYS) nach langfristiger Statinbehandlung betragen 0,16 bis 0,49, was 2-6 gewonnenen Lebensmonaten entspricht.
- Die zusätzlichen Kosten/PatientIn und das IKEV (Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis) liegen zum größten Teil unter € 10.000/LYS oder QALY, weswegen Statine als kosten-effektiv gelten.
- Die Verhinderung von klinischen Ereignissen führt – entsprechend der Ergebnisse der klinischen Studien – zu einer Reduzierung der Ausgaben im intramuralen Bereich. Nach Berechnungen kommt es zu Einsparungen (abhängig von Zielpopulation, Krankenhausvergütung, Preisniveau der Statine) von 25 % bis 88 %, nicht aber zu einer vollständigen Kompensation der Mehrkosten.
- Für Krankenhaus-lastige Länder (hohe Hospitalisierungsrate, lange Verweildauer) wie Österreich ist durch eine Entlastung intramuraler Versorgung und eine Reduzierung von Krankenhausaufenthalten von größeren Einsparungseffekten und damit größerer Kosten-Effektivität der Statine auszugehen. Eine langfristige Umstellung auf Generika trägt ebenso dazu bei.
- Bei einem breiten Einsatz der Statine in einer unselektierten PatientInnenpopulation ist dagegen von einem ungünstigeren Kosten-Effektivitäts-Verhältnis auszugehen.

## **Schlussfolgerung**

**gesellschaftspolitische  
Diskussion:  
sinnvoller & gewollter  
Ressourceneinsatz**

Der vorliegende Bericht gibt Anhaltspunkte für zwei zukunftsweisende Themenfelder:

1.) Gesundheitsökonomische Evaluation untersucht das Verhältnis von Kosten und Nutzen alternativer Maßnahmen mit dem Ziel der Effizienzmaximierung. Letztendliches Ziel ist, die Entscheidungsfindung zur Ressourcenverteilung im Gesundheitswesen zu unterstützen. Die transparente Darstellung der Verwendung öffentlicher Mittel und deren effiziente Nutzung ist eine ethische Grundkategorie von Sozialstaatlichkeit. Der Bericht hat die konkrete Aufgabenstellung, aufzuzeigen, wie sich der Einsatz von Statinen aus der Perspektive der Kosten-Effektivität darstellt, d. h. die Evidenz zur Effizienz von Statinen systematisch zu analysieren und zusammenzufassen.

**gesellschaftlicher Diskurs  
zum Ressourceneinsatz  
notwendig**

Zur Ermittlung, Entscheidungsfindung und gesellschaftlicher Diskussion von Kosten-Effektivität bedarf es aber eines Maßstabs oder eines normativen Grenzwerts, der Aussagen macht über die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft. Die ökonomische Evaluation ersetzt keinesfalls die gesellschaftspolitische Diskussion zum sinnvollen und gesellschaftlich gewollten Ressourceneinsatz.

2.) Zum anderen wird vermehrt die Frage gestellt, ob die Ergebnisse aus klinischen Studien in der Versorgungsrealität die oft hohen Erwartungen erfüllen können. Das Forschungsgebiet der Evidenz-basierten Versorgungsforschung ist noch jung und methodisch immatur. Konkret soll am Beispiel der Statinversorgung in Österreich der Frage nachgegangen werden, ob die prognostizierten Effekte in der Versorgungsrealität nachvollziehbar sind und abgebildet werden.

**Gegenüberstellung:  
Ergebnisse  
klinischer Studien &  
Versorgungsrealität**

Die Konfrontation der Ergebnisse aus klinischen Studien mit den Ergebnissen aus dem klinischen Alltag wird in Zukunft häufiger – vor allem bei sehr kostenintensiven Interventionen mit moderatem PatientInnennutzen – die Fragestellung in Health Technology Assessments sein.

# I Einleitung

Kardio-vaskuläre Erkrankungen zählen zu den häufigsten Erkrankungen in Industrieländern und sind mit hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten verbunden. Zu ihrer Behandlung sowie zu ihrer Prävention finden zahlreiche (medizinische) Maßnahmen Anwendung. Eine zunehmend eingesetzte pharmakologische Intervention in der Primär- sowie Sekundärprävention ist die Verabreichung von Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmern (3-hydrox-3-methylglutaryl-conenzym A [HMG-CoA] Reduktase-Hemmer; im folgenden ‚Statine‘ genannt) zur Senkung des Blut-Cholesterin-Spiegels, der als wesentlicher Risikofaktor für kardio-vaskuläre Erkrankungen gilt. Seit ihrer Entwicklung sind der Einsatz und somit die Ausgaben für Statine erheblich gestiegen.

Derartige Entwicklungstendenzen stellen die Sozialversicherungsträger vor erhebliche Herausforderungen und werfen die berechnete Frage auf, ob der steigende Einsatz von Statinen eine medizinisch und ökonomisch sinnvolle Verwendung von öffentlichen Mitteln darstellt. Gerade für Refundierungsentscheidungen bei jenen Medikamenten, auf die wegen der Tendenz der Mengenausweitung ein hoher bzw. steigender Anteil des Arzneimittelbudgets entfällt, kann die Evidenz zu ökonomischen Parametern eine zusätzliche Entscheidungshilfe liefern. Der vorliegende Bericht vermittelt demgemäß eine Übersicht über international durchgeführte ökonomische Bewertungen zum Einsatz von Statinen in der Sekundärprävention von kardio-vaskulären Erkrankungen sowie eine erste Einordnung der vorhandenen Ergebnisse aus der Perspektive der Österreichischen Sozialversicherung. Die Analyse soll als Ausgangsbasis für eine nachfolgende Evaluierung des Statineinsatzes in Österreich dienen, bei der es darum geht, prognostizierte und tatsächliche Auswirkungen der medikamentösen Sekundärprävention auf die intramurale Versorgung zu untersuchen.

Der Bericht gliedert sich in 4 Abschnitte. Kapitel 2 umreißt grob den Hintergrund zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen und erläutert die Ziele der Arbeit. Das nachfolgende Kapitel 3 beschreibt zusammenfassend die Evidenz zur Effektivität von Statinen. Kapitel 4 widmet sich der systematischen Literaturübersicht. Es beinhaltet eine Einführung in das Thema ‚Ökonomische Evaluation‘, eine Darstellung des Literatursuch- und Auswahlprozesses, einen Überblick zu den Ergebnissen der Studien, die in die Endauswahl aufgenommen wurden sowie eine Bewertung der Studienqualität. Im Abschlusskapitel (5) erfolgt eine zusammenfassende Schlussfolgerung zur Evidenz der gesundheitsökonomischen Studien, eine Beurteilung zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den österreichischen Kontext und daraus abgeleitete Empfehlungen für weitere Forschungsschritte.

**Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankung mit Statinen steigt**

**Literaturübersicht zu gesundheitsökonomischen Studien analysiert Mengenausweitung aus ökonomischer Perspektive**

**Berichtsstruktur**



## 2 Gesundheitspolitischer Hintergrund, Fragestellung und Ziel des Berichts

Kardio-vaskuläre Erkrankungen (Herz-Kreislauf-Erkrankungen) zählen zu den drei häufigsten Todesursachen in Industrieländern und sind eine der bedeutendsten Morbiditätsursachen (OECD 2001). Laut der ‚European Cardiovascular Disease Statistic‘ versterben in Europa jährlich etwa 4,35 Mio. Menschen an kardio-vaskulären Erkrankungen (Petersen et al. 2005). Das entspricht fast der Hälfte aller Todesfälle in Europa. Die gesamten Kosten der Erkrankung werden in Europa auf 169 Mrd € jährlich geschätzt, wovon knapp zwei Drittel dem Gesundheitssektor zuzurechnen sind. Die für Österreich geschätzten Kosten für das Gesundheitswesen betrugen im Jahr 2003 knapp 2 Mrd € oder 11 % der Gesamtausgaben (Petersen et al. 2005).

**Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind gesundheitspolitische Herausforderung**

Herz-Kreislauf-Erkrankungen umfassen ein breites Krankheitsspektrum. Sie manifestieren sich in der Form von koronaren Herzerkrankungen (KHK), zerebrovaskulären Erkrankungen (CAVK) oder peripher-arteriellen Erkrankungen (PAVK). Unter KHKs fallen insbesondere Myokardinfarkt und Angina pectoris sowie andere chronische Herzerkrankungen. Unter die CAVK fällt unter anderem der Schlaganfall.

**Spektrum der Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist breit**

Für die Entstehung einer kardio-vaskulären Erkrankung wurden zahlreiche Risikofaktoren identifiziert. Einer davon ist die Hyperlipidämie (insbesondere ein hoher Low-Density-Lipoprotein-Spiegel [LDL]). Zusammenhänge zwischen Hyperlipidämie und einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind mehrfach belegt, wenngleich Ebrahim (1999) beschreibt, dass der Parameter für sich allein gesehen eine eingeschränkte Vorhersagekraft für konkrete kardio-vaskuläre Krankheitsereignisse besitzt<sup>1</sup>. Der Risikofaktor ‚Hyperlipidämie‘ ist somit als einer von mehreren Risikofaktoren zu betrachten. Das bedeutet gleichzeitig, dass die Senkung des Serum-Cholesterin-Spiegels nur eine von mehreren Maßnahmen zur Senkung des Erkrankungs- und Sterblichkeitsrisikos darstellt.

**Hyperlipidämie ist anerkannter Risikofaktor**

Zur Senkung des Serum-Cholesterin-Spiegels wurde eine Reihe von Ansätzen entwickelt. Neben Maßnahmen, die an einer Veränderung des Lebensstils ansetzen (z. B. spezifische Diäten), kamen etwa seit Beginn der 1990er Jahre Statine als neue Generation medikamentöser Lipidsenker auf den Markt. Seit ihrer Einführung sind der Einsatz und die Ausgaben für Statine in allen Industrieländern erheblich gestiegen. In einer OECD Studie verzeichnen Statine im Vergleich zu sonstigen Medikamenten der neueren Generation, die im Zusammenhang mit kardio-vaskulären Erkrankungen eingesetzt werden (z. B. ACE-Hemmer), die höchsten Steigerungsraten, sowohl was die Verbrauchsmengen, als auch was die Ausgaben betrifft (OECD 2003).

**steigender Einsatz von Statinen zur medikamentösen Senkung des Cholesterinspiegels**

Aus der Perspektive des ‚Health Technology Assessments‘ (HTA) ist in diesem Zusammenhang die Frage zu stellen, ob die Mengenausweitung und die damit verbundene Ausgabensteigerung als medizinisch und ökonomisch sinnvoll zu bewerten sind. Die vorliegende Arbeit widmet sich der ökonomischen Bewertung, die allerdings immer eine Evaluation des medizinischen Nutzens voraussetzt. Der Bericht beschäftigt sich konkret mit der *Frage*, wie sich der

**Forschungsfrage und Eingrenzung des Forschungsgegenstands**

---

<sup>1</sup> Entsprechend der British Regional Heart Survey hatten beispielsweise nur 42 % jener Männer, die über einen Untersuchungszeitraum von 15 Jahren eine koronare Herzerkrankung entwickelten, einen nachgewiesenen Cholesterinspiegel von mehr als 6,5 mmol/l.

*Einsatz von Statinen* aus der *Perspektive der Kosten-Effektivität* darstellt. Ziel dieser Arbeit ist es, die *Evidenz zur Effizienz von Statinen* systematisch zu analysieren und die Ergebnisse zusammenfassend darzustellen. Die Analyse beschränkt sich auf gesundheitsökonomische Evaluationsergebnisse, die die *Sekundärprävention von kardio-vaskulären Erkrankungen* mit Statinen behandeln und berücksichtigt hierbei gesondert die konstatierten *Einsparungen* durch *Verhinderung intramuraler Eingriffe*. Da keine ökonomische Evaluation mit österreichischen Daten zu Statinen vorliegt, kann hierbei nur auf ausländische Studien zurückgegriffen werden, die in ihrer Übertragbarkeit möglicherweise eingeschränkt sind. Eine Interpretation für den österreichischen Kontext erfordert eigene Berechnungen und kann in dieser Arbeit nicht geleistet werden. Ziel ist es jedoch, dahingehend eine grobe Einschätzung vorzunehmen. In diesem Zusammenhang sollen insbesondere die in den Studien *angewandten Modelle auf ihre Qualität und Anwendbarkeit* mit österreichischen Daten geprüft werden.

### 3 Statine: Wirkungsmechanismus und medizinische Effektivität

Die Identifikation von erhöhtem Serum-Cholesterin als Risikofaktor für kardio-vaskuläre Erkrankungen führte zu einem erheblichen Ressourceneinsatz für cholesterinsenkende Medikamente. Zu Beginn der 1990er Jahre wurden als neue Generation von Serumcholesterinsenkern die sogenannten Statine entwickelt. Wie aus der Bezeichnung hervor geht, hemmen Statine das HMG-CoA, das für die Synthese von Cholesterin notwendig ist. Die daraus resultierende Reduktion der Cholesterinproduktion in der Leber führt zur vermehrten Bildung von LDL-Rezeptoren an der Leberzelloberfläche, die das zirkulierende LDL binden. Darüber hinaus besitzen Statine sogenannte pleiotrope Effekte, die nicht unmittelbar mit der Cholesterinsenkung einhergehen. Sie führen unter anderem zu einer verbesserten Gefäßfunktion (z. B. Wiesbauer et al. 2002; Laufs et al. 1998). Der genaue Wirkungsmechanismus ist diesbezüglich noch nicht gänzlich geklärt und es bleibt abzuwarten, ob in vitro nachgewiesene Effekte auch in vivo wirksam sind. Statine werden entweder über Pilzfermentation oder ausschließlich synthetisch hergestellt (Maron et al. 2000).

Die Effektivität von Statinen hinsichtlich Surrogatendpunkten (signifikante Senkung des Serum-Cholesterol-Spiegels im Vergleich mit Placebo) und hinsichtlich klinischer Endpunkte (signifikante Senkung des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos in der Sekundärprävention) gilt als gesichert. Eine rezente Meta-Analyse von 31 randomisierten Studien (Ward et al. 2005) evaluierte den Effekt von Statinen bei PatientInnen mit präexistenter/manifester Herz-Kreislauf-Erkrankung. Die Studie zeigte, dass es durch den Einsatz von Statinen zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtsterblichkeit, der kardiovaskulären Mortalität (KHK und PAVK), sowie des Herzinfarktrisikos kam. Das Mortalitätsrisiko durch Schlaganfall wurde hingegen nicht reduziert. In der Übersichtsarbeit wird weiters eine Reduktion nicht-fataler Endpunkte beschrieben (nicht fataler Schlaganfall, Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris, sowie koronare Revaskularisation). Die Größenordnungen der relativen Risiken aus der genannten Meta-Analyse sind in Tabelle 3-1 dargestellt. Die relative Risikoreduktion hinsichtlich klinischer Ereignisse bewegt sich zwischen 18 % (Instabile Angina Pectoris) und 43 % (fataler Myokardinfarkt).

Ward et al. (2005) erstellten zudem eine Übersicht zu den Effektgrößen ‚absolutes Risiko‘ und ‚numbers needed to treat‘ (NNT). Diese Effektgrößen beinhalten eine Zeitdimension (z. B. NNT über einen Behandlungszeitraum von 3 Jahren), sodass Studien mit unterschiedlicher Dauer nicht in einer Gesamtanalyse zusammengefasst werden können. In der nachfolgenden Tabelle 3-2 findet sich daher eine Übersicht, in der die absoluten Risiken, sowie die NNTs für die 3 größten Studien getrennt aufgelistet sind. Die Zeitperiode, auf die sich der Behandlungseffekt bezieht, ist bei der 4S-Studie 5,4 Jahre, bei der CARE-Studie 5 Jahre und bei der LIPID-Studie 6,1 Jahre. Die deutlichste Effektstärke zeigt sich bei der Risikoreduktion des kombinierten Endpunkts KHK Mortalität und Morbidität mit einer absoluten Risikoreduktion zwischen 3 und 8,57 %.

**Statine reduzieren das Serum-Cholesterin und weisen pleiotrope Effekte auf**

**Effektivität in klinischen Studien hinsichtlich reduziertem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko erwiesen; RRR zwischen 18 und 43 %**

**absolute Risikoreduktion bei KHK Mortalität und Morbidität am stärksten ausgeprägt**

Tabelle 3-1: Plazebo-kontrollierte klinische Studien zu Statintherapie: Relative Risiken von Ereignissen in der Sekundärprävention (95 % CI) (statistisch signifikante Ergebnisse fett); Quelle: Ward et al. (2005)

Outcome	Alle Studien	Sekundärprävention KHK	Sekundärprävention kardio-vaskuläre Erkrankungen
Gesamt mortalität	0,83 (0,78-0,90)	0,79 (0,70-0,90)	0,80 (0,71-0,90)
Kardiovaskuläre Mortalität	0,79 (0,74- 0,85)	0,75 (0,68-0,83)	0,75 (0,68-0,83)
KHK-Mortalität	0,77 (0,72-0,83)	0,72 (0,64-0,80)	0,72 (0,64-0,80)
Schlaganfall Mortalität	0,92 (0,74-1,14)	1,07 (0,67-1,71)	1,08 (0,67-1,72)
Nicht-fataler Schlaganfall	0,75 (0,63-0,90)	0,75 (0,59-0,95)	0,75 (0,59-0,95)
TIA	0,79 (0,68-0,91)	0,66 (0,37-1,17)	0,66 (0,37-1,17)
Fataler MI	0,54 (0,44-0,67)	0,57 (0,45-0,72)	0,57 (0,45-0,72)
Nicht-fataler MI	0,70 (0,63-0,77)	0,69 (0,59-0,79)	0,69 (0,61-0,78)
Stabile AP	0,59 (0,38-0,90)	keine Daten	keine Daten
Instabile AP	0,82 (0,74-0,90)	0,82 (0,72-0,94)	0,82 (0,72-0,94)
Stationäre Aufnahme aufgrund instabiler AP	0,88 (0,84-0,94)	0,90 (0,84-0,97)	0,90 (0,84-0,97)
Bypass	0,74 (0,67-0,82)	0,76 (0,66-0,87)	0,76 (0,66-0,87)
PTCA	0,78 (0,67-0,90)	0,79 (0,67-0,94)	0,79 (0,67-0,94)
Bypass + PTCA	0,75 (0,70-0,81)	0,77 (0,69-0,85)	0,77 (0,69-0,85)
KHK Tod + nicht fataler MI	0,74 (0,71-0,77)	0,73 (0,68-0,80)	0,74 (0,69-0,79)

Tabelle 3-2: Absolute Risikoreduktion und NNT bei Sekundärprävention in ausgewählten Studien; Quelle: Ward et al. (2005)

Studie	Risiko für Ereignis im Plazeboarm in %	Absolute Risikoreduktion in % (95 % CI)	NNT um ein Ereignis zu verhindern (95 % CI)
<b>4S</b>			
Gesamtsterblichkeit	11,52	3,32 (1,57-5,07)	31 (19,7-63,6)
KHK Sterblichkeit	8,5	3,5 (2,3-4,98)	29 (20,1-49,2)
Schlaganfall	k. A.	k. A.	k. A.
KHK Sterblichkeit + nicht fataler MI	27,98	8,57 (6,09-11,06)	12 (9-16,4)
<b>CARE</b>			
Gesamt mortalität	9,43	0,78 (-0,96-2,53)	128*
KHK Sterblichkeit	5,73	1,11 (-0,23-2,46)	90*
Schlaganfall	3,66	1,16 (0,11-2,21)	87 (45,3-915,6)
KHK Sterblichkeit + nicht fataler MI	13,19	3 (1,05-4,95)	34 (20,2-95,5)
<b>LIPID</b>			
Gesamt mortalität	14,06	3,02 (1,66-4,39)	34 (22,8-60,4)
KHK Mortalität	8,29	1,92 (0,85-3)	52 (33,3-117,7)
Schlaganfall	4,53	0,79 (-0,04-1,61)	128*
KHK Sterblichkeit + nicht fataler MI	15,88	3,54 (2,1-4,97)	29 (20,1-47,6)

\* CI nicht kalkuliert, da der CI der absoluten Risikoreduktion vom negativen (= Behandlung ist nachteilig) bis zum positiven Bereich (= Behandlung ist nutzbringend) verläuft.



Hinsichtlich der Wirksamkeit in spezifischen Subgruppen ist nur eine eingeschränkte Aussage möglich, da etwa Frauen, ältere Menschen oder ethnische Minderheiten in den Studien unterrepräsentiert sind. Ward et al. (2005) stellen auf Basis der Meta-Analyse eine annähernd gleiche Wirksamkeit bei Männern und Frauen sowie auch bei älteren Menschen fest. In den jüngsten Einzelstudien sind die Ergebnisse jedoch widersprüchlich. Die Wirksamkeit bei älteren Menschen bestätigte sich, zwei größere Studien fanden hingegen keinen Nutzen bei Frauen, während eine weitere eine erhebliche Wirksamkeit bei Frauen hinsichtlich Vermeidung kardio-vaskulärer Ereignisse, besonders bei Frauen mit Diabetes, feststellt (Helfland et al. 2005).

Prinzipiell wird den Statinen eine hohe Anwendungssicherheit attestiert. Dennoch wurden einige Nebenwirkungen beschrieben. Die häufigste Nebenwirkung (1 von 1.000 AnwenderInnen) ist die Myopathie, die sich in Muskelschmerz oder Muskelschwäche manifestiert und bei Nichterkennung zu Rhabdomyolyse<sup>2</sup> und akutem Nierenversagen führen kann. Die Inzidenz schwerwiegender Muskelschädigung ist in klinischen Studien jedoch relativ gering. Eine Aggregation zahlreicher randomisierter Studien zeigt, dass unter 47.637 PatientInnen mit Statinbehandlung 6 nicht-fatale Rhabdomyolysefälle auftraten, während bei 47.180 PatientInnen in Kontrollgruppen 3 derartige Fälle nachgewiesen wurden (Ward et al. 2005). Des weiteren können in seltenen Fällen Leberdysfunktion, Niereninsuffizienz, Hypothyreose und schwerwiegende Infektionen als unerwünschte Wirkungen auftreten (Maron et al. 2000). Vorübergehend kann es zudem zu Kopfschmerzen, Schwindel, Ausschlag, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Verstopfung oder Blähungen kommen (Ward et al. 2005). Die beschriebenen Nebenwirkungen treten zumeist dosisabhängig auf. Die negativen Auswirkungen sind reversibel, sofern die Medikamente rechtzeitig abgesetzt bzw. in der Dosis verringert werden. Empfohlene Maßnahme zur Vorbeugung der Leber- und Muskelschädigung ist eine diagnostische Abklärung eines möglichen Anstiegs von Leber- und Muskelenzymen mittels Blutuntersuchung (Maron et al. 2000).

Obwohl die Statine in klinischen Studien eine niedrige Komplikationsrate aufweisen, merken Ward et al. (2005) an, dass bei einer Anwendung im klinischen Alltag in nicht-selektierten PatientInnenpopulationen häufiger Nebenwirkungen zu erwarten sind. Insbesondere ist zu beachten, dass PatientInnen mit bekannter Statin-Hypersensitivität oder -intoleranz in den zentralen Studien (z. B. 4S, CARE) von einer Studienteilnahme ausgeschlossen waren.

**Unterrepräsentation von ethnischen Minderheiten und Frauen in Studien; Wirksamkeit bei diesen Gruppen widersprüchlich**

**Nebenwirkungen selten; am häufigsten Myopathie, in schweren Fällen Zerstörung von Muskelzellen**

**im Versorgungsalltag sind Nebenwirkungen häufiger zu erwarten**

---

<sup>2</sup> Muskelzelluntergang der Skelett- und Herzmuskulatur einhergehend mit Muskelschwäche, Abschwächung der Muskeleigenreflexe und Muskelschmerzen.



## 4 Systematischer Review ökonomischer Analysen

### 4.1 Ökonomische Evaluation im Gesundheitswesen: Methodenübersicht und kritische Würdigung

Der Begriff ‚Gesundheitsökonomische Evaluation‘ umschreibt einen wissenschaftlichen Methodenkomplex, dessen Einsatz die Entscheidungsfindung hinsichtlich der Ressourcenverteilung im Gesundheitswesen unterstützen soll. Im Vordergrund steht hierbei das Ziel der Effizienzmaximierung<sup>3</sup>. Ihrem Prinzip nach simuliert die gesundheitsökonomische Evaluation methodisch einen ‚Gesundheitsmarkt‘. Nach dem Referenzmodell ‚Privatwirtschaft‘ wird versucht, Kosten und Nutzen von Maßnahmen gegenüberzustellen und auf diese Weise eine Entscheidungsgrundlage zur Maximierung eines effizienten Ressourceneinsatzes zu erhalten. Im Vordergrund steht demnach nicht das (medizinische) Ergebnis einer Intervention (Effektivität), sondern die optimale Produktion einer bereits als wirksam identifizierten Gesundheitsleistung unter Berücksichtigung ihrer Kosten (Effizienz). Eine effektive Intervention ist gegenüber einer anderen effektiven Intervention aus gesundheitsökonomischer Sicht dann gerechtfertigt, wenn ihr Kosten-Effektivitäts-Verhältnis geringer ist als das der zu vergleichenden Alternative.

**gesundheitsökonomische Evaluation untersucht das Verhältnis von Kosten und Nutzen alternativer Maßnahmen mit dem Ziel der Effizienzmaximierung**

Gesundheitsökonomische Evaluationsmethoden unterscheiden sich nach Art der untersuchten Zielgrößen und nach ihrem analytisch-theoretischen Ansatz. Eine gesundheitsökonomische Evaluation im engen Sinne der Definition untersucht immer sowohl die Kosten als auch die Konsequenzen alternativer Maßnahmen (vgl. Tabelle 4.1-1). Im weiteren Sinn zählen auch sogenannte Kostenstudien, die ausschließlich Kosten einer Erkrankung oder diverser Gesundheitsleistungen untersuchen, zum Bereich der gesundheitsökonomischen Evaluation.

**unterschiedliche Evaluationstypen**

*Tabelle 4.1-1: Evaluationstypen;  
adaptiert nach Leidl, v.d. Schulenburg und Wasem (1999)*

Evaluationsmethode/Studientyp	Quantifizierung der Zielgrößen
Kosten-Minimierungs-Analyse (CMA)	Kosten in Geldeinheiten unter Annahme der medizinischen Ergebnisgleichheit
Kosten-Effektivitäts-Analyse (CEA)	Kosten in Geldeinheiten, Wirkung in Form gleichartiger Ergebnisgrößen (z. B. LYS*)
Kosten-Nutzwert-Analyse (CUA)	Kosten in Geldeinheiten, Wirkung mittels aus verschiedenen Ergebnisgrößen zusammengesetzten Nutzwertgrößen (z. B. QALY**)
Kosten-Nutzen-Analyse (CBA)	Kosten in Geldeinheiten, Wirkung in Geldeinheiten

\* Life Years Saved (vgl. dazu Kapitel 4)

\*\* Quality Adjusted Life Years (vgl. dazu Kapitel 4)

<sup>3</sup> In einer allgemeinen Definition ist als effizientes Handeln zu verstehen, wenn bei gegebener Bedürfnisstruktur mit den zur Verfügung stehenden Mitteln die Ziele weitestmöglich erreicht werden bzw. die gegebenen Ziele mit dem geringsten Einsatz an Mitteln erreicht werden.

<p><b>Kosten sind in Geldeinheiten dargestellt Ressourcenverbräuche und werden häufig in direkte, indirekte und intangible Kosten unterteilt</b></p>	<p>Kosten werden im Rahmen der Evaluationsmethoden als monetär bewerteter Verbrauch von Ressourcen verstanden, der für das Erzielen eines bestimmten Outputs oder das Erreichen eines bestimmten Zustands erforderlich ist (Siebert et al. 1999b). Es existieren mehrere Formen von Kostenkategorisierungen. Häufig erfolgt eine Unterscheidung in direkte, indirekte und intangible Kosten. Direkte Kosten beschreiben hierbei den Ressourcenverbrauch, der einerseits für den unmittelbaren Einsatz der Technologie notwendig ist und andererseits durch geänderte Inanspruchnahme mittelbar entsteht. Unter indirekten Kosten versteht man die monetär ausgedrückte veränderte Produktivität aufgrund von Morbidität und Mortalität (z. B. aufgrund von Krankenständen). Intangible Kosten beschreiben psycho-soziale Aspekte wie verminderte Lebensqualität, Schmerz etc (Siebert et al. 1999b).</p>
<p><b>Outcome = alle mit einer Maßnahme verbundenen Effekte</b></p>	<p>Als Konsequenzen oder Effekte (Outcomes) einer Maßnahme werden Ergebnisse und Ereignisse verstanden, die auf den Einsatz dieser Maßnahme zurückzuführen sind (Siebert et al. 1999b).</p>
<p><b>Kosten-Minimierungs-Analyse (CMA)</b></p>	<p>Wie in Tabelle 4.1-1 angeführt, lassen sich im Wesentlichen 4 Studientypen unterscheiden. Bei einer Kosten-Minimierungs-Analyse (CMA) werden alternative Interventionen verglichen, die in ihrer Wirkung identisch sind und sich nur hinsichtlich ihrer Kosten unterscheiden. Da unterschiedliche Interventionen selten mit völlig gleicher Wirkung einhergehen (insbesondere wenn nicht nur ein Surrogat-Endpunkt als Wirkungsparameter herangezogen wird), kommt diese Form der Evaluation in der Realität selten zur Anwendung.</p>
<p><b>Kosten-Effektivitäts-Analyse (CEA)</b></p>	<p>Die Kosten-Effektivitäts-Analyse (CEA) vergleicht Kosten <i>und</i> Wirkung unterschiedlicher Interventionen, wobei die Wirkung in Form einer natürlichen Einheit (z. B. klinischer Parameter oder gewonnene Lebensjahre) quantifiziert wird. Diese Methode eignet sich besonders für die gesundheitsökonomische Evaluation alternativer Interventionen, die für ein und dieselbe Krankheitsgruppe eingesetzt werden.</p>
<p><b>Kosten-Nutzwert-Analyse (CUA)</b></p>	<p>Die Kosten-Nutzwert-Analyse (CUA), die in der Literatur häufig als eine Variante der Kosten-Effektivitäts-Analyse beschrieben wird (Drummond et al. 2005), misst die Wirkung alternativer Maßnahmen in Form eines Index, der aus einem mehrdimensionalen Konzept von Gesundheit (z. B. Lebensqualität und Lebenserwartung) gebildet wird. Dieser sehr allgemeine Index ermöglicht einen Vergleich diverser Interventionen für verschiedenste Erkrankungen (z. B. Kosten-Nutzwert einer Herztransplantation im Vergleich zu einer Hysterektomie). Ein häufig verwendeter Index ist das ‚qualitätskorrigierte Lebensjahr‘ (QALY). Die Berechnung von QALYs erfolgt mittels Multiplikation der Werte zur Lebensverlängerung einer Maßnahme mit quantitativen Daten zur Lebensqualität, die mit speziellen Befragungsmethoden (z. B. Standard Gamble, Time-Trade-Off) gewonnen werden.</p>
<p><b>Kosten-Nutzen-Analyse (CBA)</b></p>	<p>Die Kosten-Nutzen-Analyse (CBA) bewertet die Wirkung einer Maßnahme schließlich in monetärer Form. Damit besteht theoretisch die Möglichkeit, eine Maßnahme im Gesundheitsbereich mit anderen gesellschaftspolitischen Maßnahmen (z. B. im Bildungsbereich) ökonomisch zu vergleichen bzw. lässt sich aus dem Ergebnis je nach positivem oder negativem Saldo schließen, ob eine Maßnahme für sich gesehen ökonomisch effizient ist. Aufgrund methodisch bisher ungelöster Probleme bei der monetären Bewertung der Wirkung kommt diese Evaluationsform seltener zur Anwendung. In manchen offiziellen Leitlinien wird sie sogar explizit abgelehnt (z. B. Deutschland) (Leidl et al. 1999).</p>

CEA und CUA zählen zu den am häufigsten angewandten Evaluationsmethoden. Bei der Durchführung einer solchen Evaluation ist darauf zu achten, nicht etwa die einzelnen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse der zu vergleichenden Maßnahmen zu berechnen und miteinander zu vergleichen, sondern die *zusätzlichen* Kosten die eine Intervention gegenüber einer anderen mit sich bringt im Verhältnis zu den *zusätzlichen* Effekten zu betrachten (vgl. Abbildung 4.1-1 als Beispiel für die Kostenberechnung). Das Ergebnis einer solchen CEA ist das *inkrementelle* Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV) bzw. im Fall einer CUA das *inkrementelle* Kosten-Nutzwert-Verhältnis (IKNV).

**Berechnung  
inkrementeller Kosten-  
Effektivitäts-Verhältnisse  
(IKEV) ist wesentlich**

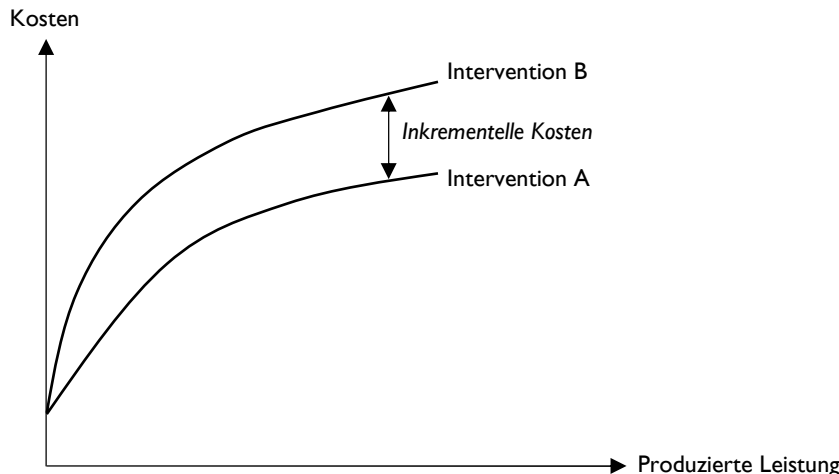


Abbildung 4.1-1: Schematische Darstellung zur inkrementellen Kostenberechnung; adaptiert nach Drummond et al. (2005)

Das IKEV oder IKNV ergibt sich also aus dem Verhältnis zwischen der Kostendifferenz zweier Alternativen und der Effektivitäts- oder Nutzwertdifferenz dieser alternativen Maßnahmen:  $(\text{Kosten A} - \text{Kosten B}) / (\text{Effekt A} - \text{Effekt B})$ . Je niedriger das IKEV oder IKNV, umso kosten-effektiver ist die untersuchte Maßnahme einzustufen.

Die einzelnen Studientypen lassen sich zusätzlich hinsichtlich des Ansatzes zur Datengenerierung unterscheiden. Man spricht von ‚Trial-basierten‘ ökonomischen Studien (Piggy-Back-Designs), wenn die ökonomischen Daten im Verlauf einer klinischen Studie erhoben werden. Dies hat den Vorteil, dass alle Ergebnisse auf dem gleichen Studiendesign beruhen. Im Unterschied dazu werden in den sogenannten ‚Modell-Studien‘ Daten aus unterschiedlichen Quellen herangezogen und für die ökonomische Fragestellung entsprechend aufbereitet. Die meisten ökonomischen Analysen verwenden zumindest einzelne Modellierungselemente, beispielsweise weil klinische Studien einen aus ökonomischen Gesichtspunkten zu kurzen Beobachtungszeitraum aufweisen und eine Extrapolation für einen längeren Zeithorizont notwendig ist. Unter Modellstudien im engeren Sinn versteht man sogenannte Entscheidungsbaumanalysen oder Markov-Modelle. Erstere bilden die unterschiedlichen Behandlungsszenarien und die entsprechenden Outcomes in einem Entscheidungsbaum ab. Markov-Modelle beschreiben den Verlauf einer Erkrankung in der Form von Krankheitszuständen, die PatientInnen im Verlauf einer Erkrankung mit bestimmten Wahrscheinlichkeiten durchlaufen (Glaser 1998).

**Design zur  
Datengenerierung:  
Trial-basierte Studien  
oder Modell-Studien**

**Nachfrage nach  
gesundheits-  
ökonomischer Evaluation  
hängt mit veränderten  
polit-ökonomischen  
Rahmenbedingungen  
zusammen**

Wissenschaftshistorisch betrachtet, ist die gesundheitsökonomische Evaluationsforschung als sehr junge Subdisziplin der (Gesundheits)ökonomie einzuordnen, die vor allem in den letzten zwanzig Jahren einen enormen Aufschwung erfuhr und zunehmend als Instrument der Politikberatung dient. Die steigende Nachfrage nach ökonomischen Evaluationen ist in einem polit-ökonomischen Zusammenhang zu verstehen. So hat einerseits das Zusammenspiel zahlreicher wirtschafts- und budgetpolitischer Maßnahmen zu relativ sinkenden öffentlichen Mitteln im Gesundheitswesen geführt (z. B. vermehrte atypische Beschäftigung führt zu Einnahmenentgang für Krankenversicherungsträger), während gleichzeitig die Nachfrage nach Gesundheitsleistung aufgrund zunehmender technischer Möglichkeiten verknüpft mit Profitinteressen diverser Akteure im Gesundheitswesen (z. B. Pharma- und Medizintechnikindustrie) und einem in Teilbereichen tatsächlich wachsenden Bedarf gestiegen ist. Die daraus resultierende Ressourcenverknappung hat nicht zuletzt den Ruf nach einem effizienteren Einsatz der vorhandenen Mittel verstärkt und einen vermehrten Einsatz von gesundheitsökonomischen Evaluationen, die ja konkret auf das Effizienzkriterium ausgerichtet sind, bewirkt. Trotz wesentlicher methodischer Fortschritte sind die vorhandenen Ansätze nach wie vor mit zahlreichen Defiziten behaftet, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken. Daneben erfahren die Methoden auch prinzipielle Kritik.

**Methodenkritik:**

**Methode ist auf  
Effizienzmaximierung  
ausgerichtet**

Zu kritisieren ist etwa, dass die Methoden ausschließlich auf Effizienzmaximierung ausgerichtet sind, während Verteilungsfragen bisher vergleichsweise wenig Aufmerksamkeit gewidmet wurde (z. B. Anand/Hanson 1997). Methodisch lässt sich das unter anderem darauf zurückführen, dass die Ursprünge der gesundheitsökonomischen Evaluation auf der paretianischen Wohlfahrts-theorie basieren, die vom Ziel einer maximalen Wohlfahrtssteigerung ohne Berücksichtigung der Ausgangsverteilung von Ressourcen auf einzelne Personen ausgeht. Erste Ansätze, die neben Effizienz- auch Verteilungsfragen methodisch zu integrieren versuchen, finden sich etwa bei Williams (1997) oder Nord (1999). Allerdings beschränken sich diese Ansätze auf die Verteilungsfrage innerhalb eines vorgegebenen Budgets. In diesem Zusammenhang gilt es daher beständig zu hinterfragen, inwieweit die Evaluationsmethoden auch der Legitimation diverser Argumente mit Sachzwangcharakter (wie etwa Unfinanzier-barkeits- oder Kostensenkungsargumente) dienen. Die Frage, wie viele Ressourcen prinzipiell in das Gesundheitswesen fließen sollen und wer die Kosten dafür tragen soll, beantwortet die ökonomische Evaluation nicht, sie ersetzt daher auch nicht die gesellschaftspolitische Diskussion darüber.

**zusätzliche  
gesellschaftspolitische  
Diskussion zu  
Verteilungsfragen und zu  
gesellschaftlichen  
Präferenzen zur Höhe  
des Gesundheitsbudgets  
ist erforderlich**

**Methode basiert auf  
Utilitarismus und ist im  
Zusammenhang mit  
gesundheits-politischen  
Gerechtigkeitszielen  
kritisch zu diskutieren**

Aus ethischer bzw. gerechtigkeits-theoretischer Perspektive erfahren die Methoden dahingehend Kritik, dass jede der vorhandenen Evaluationsansätze implizit auf bestimmten Gerechtigkeitsannahmen beruht, die in konkreten Studien kaum diskutiert werden, die aber durchaus allgemeinen gesundheitspolitischen Gerechtigkeitszielen widersprechen können (z. B. Harris 1987). Insbesondere gilt es transparent zu machen, dass den Methoden das ethische Prinzip des ‚Utilitarismus‘ zugrunde liegt, nach dem von mehreren alternativen Interventionen diejenige auszuwählen ist, die den durchschnittlichen Nutzen in der Gesellschaft erhöht. Gesellschaftlicher Nutzen meint in einigen Ansätzen die wirtschaftliche Produktivität, in anderen den bestmöglichen Gesundheitszustand in der Bevölkerung. Eine Entscheidung ausschließlich auf Basis eines ökonomischen Evaluationsergebnisses würde daher nach dem derzeitigen Stand der Methoden in zahlreichen Fällen zu einer systematischen Diskriminierung bestimmter Bevölkerungsgruppen hinsichtlich der Ressourcenverteilung führen, wie etwa zur Benachteiligung von Frauen (z. B. Zechmeister 2005), von Menschen mit bestimmten Erkrankungen (z. B. Chisholm et al. 1997) oder von älteren Menschen und Menschen mit Behinderung (z. B. Anand/Hanson 1997). Dies widerspricht sowohl gesundheitspolitischen als auch allgemeinen gesellschaftspolitischen Gerechtigkeitsprinzipien. Bei der tatsächlichen Entscheidung

über die Ressourcenverwendung sind derartige Aspekte im Auge zu behalten. Insbesondere ist davor zu warnen, gesundheitsökonomische Evaluation als ‚technischen Ersatz‘ für eine gesundheitspolitische Auseinandersetzung über die sinnvolle und gesellschaftlich gewollte Verwendung der Ressourcen zu verstehen.

Kritisiert wird außerdem die ‚Pseudoobjektivität‘, die durch die Reduktion des Untersuchungsgegenstands auf mathematische Berechnungen und quantitative Indikatoren suggeriert wird, während mangels exakter Daten die Ergebnisse mitunter auf riskanten Annahmen, Schätzungen oder Meinungen basieren (z. B. Ashmore et al. 1989). Insbesondere bei der Integration unterschiedlicher Datenquellen in Modellstudien besteht nicht zuletzt die Gefahr, die Komplexität unsachgemäß zu reduzieren und damit Entscheidungsträgern ein verzerrt-simplifiziertes Bild zu übermitteln (vgl. Siebert et al. 2000).

Den angesprochenen Defiziten kann kurzfristig nur durch bestmögliche Transparenz begegnet werden. Insofern ist die Offenlegung und damit die Nachvollziehbarkeit des gesamten Forschungsprozesses, sowie der Annahmen, auf denen eine Evaluationsstudie beruht, ein zentrales Qualitätskriterium in allen gängigen Qualitätsbewertungsinstrumenten (Leidl et al. 1999).

Die angeführten Argumente zeigen, dass aus gesundheitspolitischer Sicht das Ergebnis einer ökonomischen Evaluation immer nur *ein* Entscheidungskriterium von mehreren hinsichtlich Finanzierung einer Maßnahme sein kann. Die gesundheitsökonomische Evaluation ersetzt die gesundheitspolitische Diskussion nicht. Ihr Sinn liegt darin, die Transparenz von Entscheidungen, die unweigerlich zu treffen sind, zu verbessern, die Entscheidungskriterien explizit zu machen und damit auch die Voraussetzung für eine öffentliche Diskussion über eine zukünftige sinnvolle Verwendung der (öffentlichen) Mittel im Gesundheitswesen zu schaffen. Ihr Einsatz ist letztlich damit zu begründen, dass eine effiziente Nutzung von Ressourcen eine ethische Grundkategorie von Sozialstaatlichkeit darstellt (Blanke 2000) und gerade dann zu diskutieren ist, wenn ein solidarisches Gesundheitswesen aufrechterhalten werden soll.

Vor diesem Hintergrund sollen in den nachfolgenden Kapiteln vorhandene ökonomische Evaluationsstudien zum Einsatz von Statinen in der Sekundärprävention von kardio-vaskulären Erkrankungen systematisch recherchiert, bewertet und hinsichtlich ihrer Ergebnisse zusammenfassend dargestellt werden.

**Kritik an  
‚Pseudoobjektivität‘ der  
Methode und an zu  
starker Vereinfachung  
von Komplexität**

**transparente Darstellung  
des Forschungsprozesses  
ist Qualitätsmerkmal**

**Methode verbessert  
Transparenz von  
Finanzierungsentscheidungen und soll  
zur Nachhaltigkeit eines  
solidarischen  
Gesundheitssystems  
beitragen**

**angeführte Limitationen  
sind in nachfolgender  
Literaturübersicht zu  
berücksichtigen**

## 4.2 Literatursuche und Suchstrategie

**recherchierte Datenbanken** Die Literatursuche erfolgte im Zeitraum Juli/August 2005 in der ‘U.S. National Library of Medicine’s database of biomedical citations and abstracts’ (PubMed), deren Hauptbestandteil die MEDLINE ist, sowie in Datenbanken zu ‘Health Technology Assessment’ (NCCHTA<sup>4</sup>, CRD<sup>5</sup> York, DIMDI<sup>6</sup>, NICE<sup>7</sup>). Folgende Suchstrategien fanden dabei Anwendung:

**Suchstrategien** **A. PubMed Suchstrategie 1**

1. statin\*
2. simvastatin[tw]
3. pravastatin[tw]
4. lovastatin[tw]
5. fluvastatin[tw]
6. atorvastatin[tw]
7. rosuvastatin[tw]
8. hmg[tw]
9. co reductase inhibitor\*[tw]
10. lipid lowering[tw]
11. OR/1-10
12. coronary disease/
13. (coronary OR heart OR arter\*)[tw]
14. cerebrovascular disorder\*
15. stroke/
16. OR/12-15
17. 11 AND 16
18. Economic\*
19. „Costs and Cost Analysis”/
20. Cost-Benefit Analysis/
21. Cost Control/
22. Cost Saving\*
23. Cost of Illness/
24. Health Care Cost\*
25. Drug Cost\*
26. Health Expenditures/
27. expenditure economics, medical/
28. expenditure economics, pharmaceutical/
29. expenditure „fees and charges”/
30. expenditure BUDGETS/
31. cost utility[tw]
32. cost effectiveness[tw]
33. (fiscal OR Funding OR Financial OR Finance)
34. (economic\* OR pharmacoeconomic\* OR price OR pricing)
35. unit cost\*
36. cost estimate
37. OR/18-36
38. 17 AND 37

Ergebnis: 265 Einträge

<sup>4</sup> Datenbank des ‘National Health Service Health Technology Assessment’ Programms (UK).

<sup>5</sup> Datenbank des ‘Centre for Review and Dissemination’: beinhaltet ‘Database of Abstracts of Reviews and Effects’ (DARE), ‘NHS Economic Evaluation Database’ (NHS EED), ‘Health Technology Assessment Database’ (HTA).

<sup>6</sup> Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation.

<sup>7</sup> National Institute of Health and Clinical Excellence.



**B. PubMed Suchstrategie 2**

1. Statins economic evaluation

Ergebnis: 60 Einträge

**C. NCCHTA-Datenbank Suchstrategie**

1. Statins

Ergebnis: 4 Einträge

**D. CRD-Datenbank Suchstrategie**

1. Statins and Economic Evaluation

Ergebnis: 14 Einträge

**E. DIMDI-Datenbank Suchstrategie**

1. Statin\*

Ergebnis: 4 Einträge

**F. NICE-Datenbank Suchstrategie (Technology Appraisals)**

1. Coronary Heart Disease

2. Statins

Ergebnis: 1 'Appraisal in Development'

## 4.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Ergebnisse der Literatursuche (348 Quellen) wurden in der Form von Abstracts dargestellt und sortiert nach dem Jahr der Publikation dokumentiert. Die nachfolgende Selektion von Studien anhand der dokumentierten Abstracts erfolgte nach folgenden Kriterien:

- Primärer Untersuchungsgegenstand der Studie: ökonomische Evaluation oder Kostenstudie zum Einsatz von Statinen in der Sekundärprävention von kardio-vaskulären Erkrankungen oder in der Primär- und Sekundärprävention, sofern Daten zur Sekundärprävention gesondert dargestellt werden und/oder
- Meta-Analysen, Reviews oder Berichte zur ökonomischen Evaluation des Einsatzes von Statinen in der Sekundärprävention von kardio-vaskulären Erkrankungen
- Sprache: Deutsch oder Englisch
- Geographischer Kontext: Europa
- Studien aus nicht-europäischem Kontext nur, wenn zusätzlicher Erkenntnisgewinn (z. B. methodisch, Subgruppen) zu erwarten ist, da die Übertragbarkeit aufgrund deutlicher Gesundheitssystem-Unterschiede eingeschränkt ist.

Ausgeschlossen wurden demnach Studien, die

- ausschließlich oder primär klinische Outcomes behandeln
- ausschließlich Primärprävention bzw. Familien/DNA basierte Screeningprogramme evaluieren
- weder in englischer noch in deutscher Sprache verfasst sind
- den Einsatz von Statinen in Kombination mit anderen Interventionen oder die Compliance ökonomisch evaluieren
- ausschließlich die Senkung von Serumcholesterinwerten untersuchen (ohne konkreten Bezug zu Sekundärprävention).

**definierte  
Einschlusskriterien**

**definierte  
Ausschlusskriterien**

## 4.4 Verwendete Instrumente zur Qualitätsbeurteilung

<b>zur Beurteilung der Studienqualität existieren mehrere Instrumente</b>	<p>Für eine valide Interpretation der Ergebnisse gesundheitsökonomischer Studien entwickelten ExpertInnen mehrere Instrumente zur Beurteilung von Transparenz und Studienqualität (z. B. Drummond/Jefferson 1996; Drummond et al. 2005; Leidl et al. 1999). Die Instrumente dienen zur Sicherstellung eines entsprechenden Qualitätsstandards und sind inhaltlich in vielen Aspekten identisch.</p>
<b>vorliegende Studie verwendet den Qualitätskatalog aus den ‚Deutschen Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation‘</b>	<p>Die vorliegende Arbeit lehnt sich – nicht zuletzt aufgrund zahlreicher Gemeinsamkeiten zwischen dem deutschen und österreichischen Gesundheitssystem – an die ‚Deutschen Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation‘ (Siebert et al. 1999a). Die genannte Forschungsgruppe empfiehlt sowohl die Anwendung eines Transparenzkatalogs zur Beschreibung als auch eines Qualitätskatalogs zur Bewertung ökonomischer Evaluationsstudien. Für die gewählte Fragestellung erschien der Qualitätskatalog, der eine starke Übereinstimmung mit dem Transparenzkatalog aufweist, jedoch primär auf die standardisierte Bewertung ausgerichtet ist, ausreichend. Der Qualitätskatalog umfasst Fragen zur Fragestellung in der Studie, zum Evaluationsrahmen, zur Analyse- und Darstellungsmethode bzw. Modellierung, zur Darstellung der Gesundheitseffekte und der Kosten, zur Diskontierung, zur Ergebnispräsentation, zur Behandlung von Unsicherheit, zur Diskussion der Studienergebnisse und zu den Schlussfolgerungen (für detaillierte Darstellung siehe Anhang). Bei der Bewertung wurde sowohl berücksichtigt, wenn relevante Studienaspekte nicht dokumentiert wurden, als auch wenn Kriterien offensichtlich nicht erfüllt wurden.</p>
<b>qualitative standardisierte Bewertung der Studienqualität wurde durchgeführt</b>	<p>Der Kriterienkatalog ist nach einem quantitativen Bewertungsschema angelegt, das eine Gewichtung der einzelnen Qualitätsdimensionen über die Bildung von Summenscores ermöglicht. Von einer solchen Gewichtung wurde in dieser Arbeit abgesehen. Der Kriterienkatalog wurde vielmehr als ein Hilfsinstrument betrachtet, das eine systematische und standardisierte qualitative Bewertung der ausgewählten Studien ermöglicht, in dem alle Studien anhand eines identischen Fragengerüsts analysiert wurden. Ziel dieser Vorgangsweise war es, wesentliche methodische Defizite und ihre möglichen Einflüsse auf das Ergebnis zu identifizieren, sowie ein Gesamtbild zu den Ergebnissen und ihrer potenziellen Übertragbarkeit auf den österreichischen Kontext zu erhalten.</p>
<b>verwendeten Modellen wurde gesondertes Augenmerk gewidmet</b>	<p>Da die Studie als Ausgangsbasis für eine weiterführende österreich-spezifische Analyse dienen soll, wurde zudem ein Augenmerk auf die Übertragbarkeit der in den Studien allenfalls verwendeten Modelle gerichtet. Ergänzend zum oben beschriebenen Qualitätskatalog erfolgte eine Überprüfung der Modelle im Hinblick auf Qualität und Anwendbarkeit mit österreichischen Daten anhand eines Kriterienkatalogs von Philips (2004), der in Drummond et al. (2005) zusammenfassend dargestellt ist.</p>
<b>Qualitätssicherung durch Bestellung externer Gutachter</b>	<p>Zur Sicherstellung der Reliabilität sollte die Qualitätsanalyse der einzelnen Studien idealerweise von mindestens zwei unabhängigen Begutachtern erfolgen (Khan et al. 2001). Eine solche Vorgangsweise war unter den gegebenen Rahmenbedingungen nicht möglich. Um die subjektive Interpretationskomponente dennoch möglichst gering zu halten, erfolgte eine kritische Begutachtung des Gesamtberichts von zwei externen fachlichen Experten.</p>

## 4.5 Ergebnisse der Studien

Zur medikamentösen Behandlung von Hyperlipidämie existiert im Vergleich zu anderen medizinischen Interventionen ein umfangreicher Fundus gesundheitsökonomischer Literatur (Szucs et al. 1998). Die Palette reicht von Einzeluntersuchungen bis hin zu Sekundäranalysen in der Form von Meta-Analysen, entscheidungs-analytischen Modellen, Reviews und umfangreichen HTA-Berichten.

**zahlreiche  
gesundheitsökonomische  
Studien sind vorhanden**

### 4.5.1 Ausgewählte Studien

Die Literatursuche ergab eine Gesamtanzahl von 348 potenziell relevanten Literaturquellen. Nach Durchsicht der Abstracts wurden unter Anwendung der oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien 51 Studien in die engere Auswahl einbezogen. Nach Lesen des Gesamttextes entsprachen weitere 17 Beiträge nicht den definierten Einschlusskriterien, sodass schließlich 34 Literaturquellen den endgültigen Datenpool bildeten, der nach Durchsicht der Referenzlisten der Publikationen abschließend auf eine Gesamtanzahl von 35 Studien ergänzt wurde (vgl. Abbildung 4.5-1). In die systematische Bewertung flossen ausschließlich Volltextpublikationen ein. Die genauen Quellenangaben zu den vorselektierten und ausgeschlossenen Studien finden sich im Anhang.

**Auswahl von 35 Studien  
aus einer Gesamtanzahl  
von 348 erhaltenen  
Literaturquellen und  
diversen Referenzlisten**

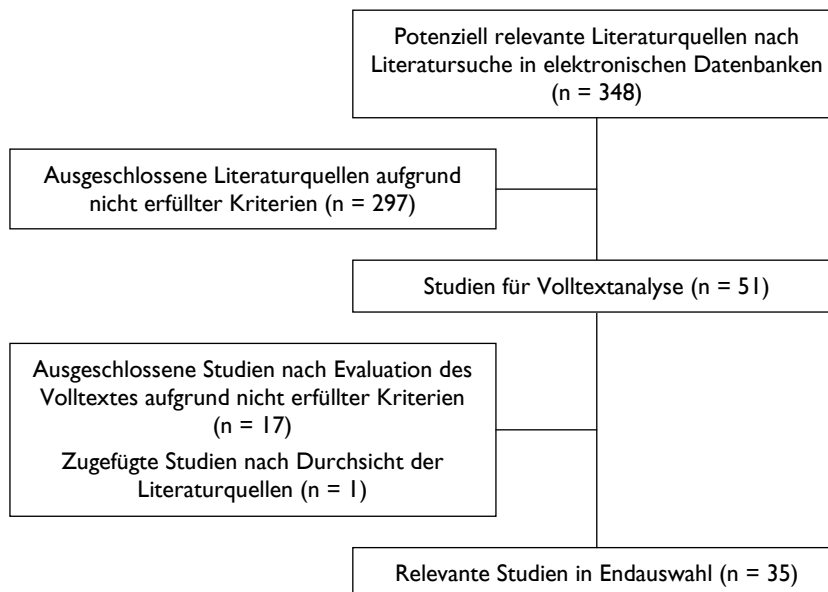


Abbildung 4.5-1: Flussdiagramm des Auswahlprozesses

## 4.5.2 Beschreibung der Ergebnisse und Bewertung der Studienqualität

### **Datenextraktion zu methodologischen Aspekten der Studien und zu Studienergebnissen erfolgte nach adaptierten internationalen Empfehlungen**

Für jede ausgewählte Studie erfolgte eine Extraktion zentraler Informationen und Daten, deren Ergebnis in den Tabellen 4.5-8 bis 4.5-21 dargestellt ist. Die Kriterien, nach denen die Daten und Informationen entnommen wurden, lassen sich zwei Gruppen zuordnen (vgl. Tabelle 4.5-1 und Tabelle 4.5-2). Kriterien der ersten Gruppe sind methodologischer Natur, der zweite Kriterienkatalog bezieht sich auf konkrete Evaluationsergebnisse. Die Auswahl der Kriterien für die Datenextraktion erfolgte nach anerkannten Empfehlungen zur Durchführung eines Reviews ökonomischer Evaluationen (Khan et al. 2001), die bereits für ähnliche Fragestellungen angewandt wurden (z. B. Morris et al. 1997). Abgestimmt auf die vorliegende Fragestellung erfolgte jedoch eine Adaption und gegebenenfalls Ergänzung vorgeschlagener allgemeiner Kriterien. Für den methodologischen Fragenkomplex wurden demnach Informationen zur Form der Studie bezogen auf die Merkmale, prospektive<sup>8</sup> oder retrospektive<sup>9</sup> Studie<sup>7</sup> bzw. ‚Primär<sup>10</sup>- oder Sekundäranalyse<sup>11</sup>‘ extrahiert; weiters Informationen zu den VerfasserInnen, zum durchgeführten Evaluationstyp sowie zur gewählten Perspektive (z. B. gesamtgesellschaftliche Perspektive oder Perspektive der Kostenträger des Gesundheitssystems); des weiteren wurde bei jeder Studie die untersuchte Intervention und die Alternative, mit der sie verglichen wird identifiziert, sowie die Studienpopulation und die Quelle der klinischen Daten beschrieben. Bei den Kostendaten erfolgte eine Beschreibung der Kostenarten, die in der Studie berücksichtigt wurden, eine Identifikation des Jahres, auf dem die Kostendaten beruhen sowie der verwendeten Währung. Ebenso wurde der verwendete Outcome-Parameter angegeben. Extrahiert wurden zudem die angewandte Diskontierungsrate und der Zeithorizont, auf dem die Berechnung beruht, Informationen zur Sensitivitätsanalyse und zu allenfalls berücksichtigten Untergruppen der Studienpopulation. Schließlich erfolgte für jede Studie eine Einstufung der Studienqualität, sowie eine Angabe zu ihrer Finanzierung.

### **Ergebnisse der Studien beziehen sich primär auf Basisfallanalysen**

Die Ergebnisdaten bilden in erster Linie die Basisfallanalyse ab. Gesamtkosten, angegebene Einsparungspotenziale und inkrementelle Kosten wurden ebenso extrahiert (bzw. sofern möglich ergänzend berechnet), wie quantitative Outcomegrößen, sowie die angegebenen IKEVs bzw. IKNVs. Den Abschluss des Ergebniskatalogs bildet eine Darstellung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen, sowie des Resümees der AutorInnen.

Die nachfolgenden Ausführungen orientieren sich an diesen Kriterien bei gleichzeitig kritischer Einbettung der Ergebnisse vor dem Hintergrund des Qualitätskatalogs.

<sup>8</sup> In einer prospektiven Studie werden Daten speziell zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung erhoben.

<sup>9</sup> Retrospektive Studien basieren auf Vergangenheitsdaten, die meist zu anderen Zwecken erhoben worden sind (Glaser 1998).

<sup>10</sup> Primärstudie bezeichnet hier die Gewinnung von Daten an ihrem Entstehungsort (z. B. Auswertung von PatientInnendaten in Krankenhäusern) (Schöffski, Claes 2000).

<sup>11</sup> Sekundärstudie bezeichnet hier die Aufarbeitung bereits vorhandener, mehr oder minder stark verdichteter Daten (z. B. Daten aus administrativen Statistiken, die ihrerseits auf Primärdaten beruhen) (Schöffski, Claes 2000).

Tabelle 4.5-1: Kriterienkatalog zu methodologischen Aspekten

1. Studienform	10. Inkludierte Kosten
2. VerfasserInnen (Jahr)	11. Jahr für Kostendaten/Währung
3. Evaluationstyp	12. Verwendeter Outcome Parameter
4. Perspektive	13. Diskontierungsrate
5. Land	14. Zeithorizont
6. Untersuchte Intervention	15. Variablen in Sensitivitätsanalyse
7. Komparator(en)	16. Untergruppen
8. Studienpopulation	17. Einstufung der Studienqualität
9. Quelle für klinische Daten	18. Finanzierung/Unterstützung

**Kriterienkatalog zur  
Methodologie der  
Studien**

Tabelle 4.5-2: Kriterienkatalog zu Ergebnissen

1. VerfasserInnen (Jahr)	4. Ergebnis Sensitivitätsanalyse
2. Land	5. Resümee der AutorInnen
3. Ergebnisse Basisszenario	
• Einsparung intramural ja/nein	
• Gesamtkosten Interventionsgruppe	
• Davon zusätzliche Kosten	
• Einsparung monetär	
• Zusätzliche Kosten netto	
• Einsparungspotenzial prozentuell	
• Ergebnis Outcome	
• IKEV, IKNV	

**Kriterienkatalog zu  
den Ergebnissen der  
Studien**

## Methodologische Charakteristika der untersuchten Studien

### Fragestellungen und Forschungsziele der Studien

Entsprechend den definierten Auswahlkriterien behandeln alle Studien entweder ausschließlich oder unter anderem den Einsatz von Statinen in der Sekundärprävention von kardio-vaskulären Erkrankungen. Bei genauer Betrachtung unterscheiden sich die Studien jedoch in der konkreten Fragestellung: In Kapitel 2 wurde bereits angeführt, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen diverse Erkrankungen umfassen. Zu unterscheiden sind KHK (z. B. Myokardinfarkt, Angina Pectoris), CAVK (z. B. Schlaganfall) und PAVK (z. B. diabetisches Fußsyndrom). Demnach ist auch bei den Studien zunächst zu unterscheiden zwischen jenen, die sich auf die Sekundärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankung im umfassenderen Sinn beziehen und solchen, die den Erfolg der Sekundärprävention einer spezifischen Krankheitsgruppe untersuchen. Der Großteil der Publikationen (24) fällt in die Gruppe ‚Sekundärprävention von KHKs‘. Eine deutlich geringere Anzahl (5) behandelt Sekundärprävention von kardio-vaskulären Erkrankungen insgesamt. In Einzelfällen (Ward et al. 2005) werden mehrere der vorgestellten Szenarien modelliert. Innerhalb der genannten Schwerpunkte fanden sich schließlich Studien, die die Langzeittherapie mit Statinen evaluierten (3 bis 6 Jahre Therapiedauer) und solche (4 Studien), die die Kosten-Effektivität von aggressiver Kurzzeittherapie nach akutem Myokardinfarkt berechneten. In zwei Fällen handelt es sich um eine Sonderfragestellung

**aufgrund  
unterschiedlicher  
Fragestellungen sind  
Studien nicht direkt  
vergleichbar**

**häufigste Fragestellung:  
Kosten-Effektivität  
der Langzeit-  
Sekundärprävention  
von KHK**

### **Systematik in den Datenextraktions- Tabellen**

„Evaluation nach erfolgreicher PCI“. Aufgrund dieser unterschiedlichen Fragestellungen sind die Studienergebnisse nicht direkt miteinander vergleichbar.

Um zumindest eine grobe Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurden die Studien in den untenstehenden Tabellen 4.5-8 bis 4.5-21 nach folgenden Kategorien gruppiert. Die ersten 29 Einträge (Berger et al. 1997 bis Russel et al. 2001) behandeln *langfristige* Statintherapie zur Sekundärprävention von KHK sowie anderen kardio-vaskulären Erkrankungen, die folgenden zwei Studien (Scuffham/Chaplin 2004 und Delea et al. 2005) beziehen sich auf die spezifische Fragestellung „Sekundärprävention nach PCI“ und die restlichen vier (Lange/Szucs 2004 bis Buller et al. 2003) untersuchen die aggressive Kurzzeittherapie. Innerhalb der einzelnen Kategorien erfolgte eine Systematisierung nach Ländern, beginnend mit Deutschland als jenem Land mit der größten Ähnlichkeit zum österreichischen Gesundheitssystem, gefolgt von anderen europäischen Ländern und endend mit Studien aus den USA und Kanada. Existieren von einem Land mehrere Publikationen, erfolgte die Reihung nach dem Jahr der Publikation beginnend mit der ältesten Studie.

### **Forschungsdesign und allgemeine Charakteristika**

#### **Evaluationstyp: primär CEA**

Wie in Tabelle 4.5-3 dargestellt, zeigt sich, dass von den untersuchten Studien mehr als drei Viertel (26) dem Evaluationstyp CEA zuzuordnen sind. Zählt man die CUA zur Gruppe der Kosten-Effektivitäts-Analysen, erhöht sich deren Anzahl auf 31. Andere Studientypen fanden sich nur in Einzelfällen. Der Evaluationstyp wurde in allen Studien genannt. In einem Fall (Pedersen et al. 1996) entsprach der genannte Terminus (CMA) nicht dem tatsächlich durchgeführten Evaluationstyp.

#### **Perspektive: primär Kostenträger des Gesundheitssystems**

Die Untersuchungsperspektive ist in der Hauptanzahl der Studien die der öffentlichen Kostenträger des Gesundheitssystems oder – im Fall mehrerer vorhandener Kostenträger – diejenige des Hauptfinanzierers (z. B. gesetzliche Krankenversicherung in Deutschland). In Ausnahmefällen geben die EvaluatorInnen eine gesamtgesellschaftliche Perspektive an, allerdings ohne dieser in den nachfolgenden Berechnungen auch tatsächlich immer gerecht zu werden. Am umfangreichsten finden bei Johannesson et al. (1997) gesellschaftlich relevante Nutzen und Kostenparameter Eingang in die Berechnungen. Allenfalls, jedoch keinesfalls immer, werden fehlende Kostenparameter namentlich erwähnt. In 13 Studien finden sich keinerlei Angaben zur gewählten Perspektive.

#### **häufig Modell-Studien oder Anwendung einzelner Modellierungselemente**

Hinsichtlich des Ansatzes zur Datengenerierung kann der größte Anteil der Studien (66 %) im weitesten Sinn dem Ansatz „Modell-Studien“ zugeordnet werden. Nur 5 der evaluierten Studien beruhen auf einem sogenannten „Piggy-Back-Design“, bei denen in einer klinischen Studie parallel zu klinischen Daten ökonomische Parameter erhoben wurden. Für die Berechnung der verwendeten Outcome-Parameter fanden jedoch auch hier in 4 Fällen diverse Modellierungselemente Anwendung (z. B. Extrapolation der Mortalitätsdaten aus der klinischen Studie auf die Restlebenszeit), sodass nur auf 1 Studie die Definition „trial-basiert“ zutrifft. Modelle im engeren Sinn (Markov-Modelle, Entscheidungsbaumanalysen) finden sich in 11 der untersuchten Studien. Diese werden im Anschluss an die allgemeine Beschreibung und Bewertung in Kapitel 4.5.4. gesondert herausgegriffen und in ihren modell-spezifischen Charakteristika dargestellt.

#### **Studien aus Großbritannien, Deutschland und Schweden dominieren**

Entsprechend der angewandten Auswahlkriterien stammt der größte Teil der Studien aus europäischen Ländern (83 %), davon wurden wiederum die meisten Untersuchungen in Großbritannien (9), Deutschland (8) und Schweden (4) durchgeführt.

Mehr als die Hälfte der Studien (20) wurden mit Hilfe finanzieller oder personeller Unterstützung aus der Pharmaindustrie durchgeführt. In 12 Publikationen finden sich zu Finanzierung und etwaigen Interessenskonflikten keine Angaben. 3 Studien weisen eine Finanzierung aus ausschließlich öffentlichen Mitteln aus.

**Pharmaindustrie  
unterstützte gut die  
Hälfte finanziell oder  
personell**

Tabelle 4.5-3: Methodologische Charakteristika der Studien

Charakteristika	Anzahl (n=35)	%	Charakteristika	Anzahl (n=35)	%
<i>Studientyp</i>			<i>Quelle für klinische Daten</i>		
CEA	26	74	4S-Studie	10	29
CUA	2	6	MIRACL-Studie	4	11
CMA	2	6	Div. Sekundärquellen	4	11
CEA und CUA	3	9	PLAC-Studien	3	8
CBA	1	3	Mehr als 1 Studie	3	8
Sonstige	1	3	LIPID-Studie	2	6
<i>Ansatz</i>			CARE-Studie	2	6
Prim. trial-basiert m. div. Modellierungselementen	23	66	LIPS-Studie	2	6
Modell im engeren Sinn	11	31	Statist. Metaanalysen	2	6
Ausschließl. trial-basiert	1	3	CURVES Studie	1	3
<i>Land</i>			MRC/BHF-Studie	1	3
a) Europa, davon...	29, dav.	83	k. A.	1	3
UK, Irland	10		<i>Outcome Parameter</i>		
Deutschland	8		LYS	17	49
Schweden	4		Vermiedene Ereignisse	6	17
Schweiz	2		LYS und QALYs	4	11
Belgien	1		QALYs	2	6
Niederlande	1		Def. Cholesterinwert	2	6
Spanien	1		Sonstige	4	11
Österreich	1		<i>Inkludierte Kosten</i>		
Div. europäische Länder	1		Nur direkte Kosten	32	91
b) Außerhalb Europa, dav.	6, dav.	17	Direkte und indirekte Kosten	3	9
USA	5		<i>Jahr für verwendete Kostendaten</i>		
Kanada	1		Keine/unklare Angabe	19	54
<i>Untersuchte Intervention</i>			Ein Basisjahr für alle Kostendaten	14	40
Simvastatin	10	29	Verschied. Basisjahre	2	6
Statine allgemein	10	29	<i>Zeithorizont</i>		
Pravastatin	7	20	Bis 3 Jahre	7	20
Atorvastatin	6	17	4-10 Jahre	12	34
Fluvastatin	2	5	Lebenszeit	14	40
<i>Komparator</i>			k. A.	2	6
Plazebo	27	77	<i>Diskontierungsrate</i>		
Andere	8	23	3 % bzw. 3,5 %	8	23
<i>Studienfinanzierung/Unterstützung</i>			5 %	13	37
Industrie – finanziell	15	43	6 %	3	9
k. A.	12	34	Unterschiedlich	3	9
Industrie – personell	5	14	k. A./n. r.	8	23
Ausschließl. öffentlich	3	9			

\* k. A. ... keine Angabe

\*\* n. r. ... nicht relevant

### Medizinische Charakteristika

**Studien untersuchen am häufigsten Simvastatin und Pravastatin versus Plazebo;**

**bei Vergleichen keine head to head trials**

Die zu untersuchende Technologie, sowie die medizinischen Zielgrößen waren in den meisten Studien klar definiert. Unterscheidet man zwischen den einzelnen Statinen, beziehen sich die meisten Analysen (10) auf Simvastatin, gefolgt von Pravastatin (7) und Atorvastatin (6). 10 Studien verglichen mehrere Statine bzw. stützten sich auf eine Zusammenschau oder statistische Meta-Analyse unterschiedlicher Statine. Als Vergleichsintervention dient im Großteil der Untersuchungen (80 %) der Einsatz eines Plazebos (vgl. Tabelle 4.5-3). Studien, in denen einzelne Statine miteinander verglichen werden, basieren ausschließlich auf indirekten Vergleichen, in anderen Worten führen keine der EvaluatorenInnen ein ‚head to head-trial‘ durch. Drummond (2003) merkt dazu an, dass indirekte Vergleiche potenziell Gefahr laufen, Ergebnisse zu verzerren. Insbesondere ist zumeist schwer nachvollziehbar, ob bei den herangezogenen unterschiedlichen klinischen Studien zentrale Variablen vergleichbar sind, etwa was das Basisrisiko betrifft oder die Messung des klinischen Outcomes. Die Validität derartiger indirekter Vergleiche hängt daher von der internen Validität und Ähnlichkeit der verwendeten klinischen Studie ab. Eine weitere Variante, die kritisch zu hinterfragen ist, findet sich bei Barry und Heery (2002) und Elliott und Weir (1999). Die AutorInnen vergleichen verschiedene Statine bezüglich ihrer Kosteneffektivität, differenzieren aber bei der Effektivität hinsichtlich Mortalität nicht zwischen einzelnen Statinen, sondern verwenden die Werte einer klinischen Untersuchung zu Simvastatin als Outcome-Parameter für alle Statine.

**Quelle für klinische Datenbasis häufig 4S-Studie; 2 Metaanalysen**

Von wesentlicher Bedeutung für die Qualität einer gesundheitsökonomischen Studie und die Seriosität ihrer Ergebnisse ist die Ermittlung und Darstellung der Effektivität der Statinbehandlung. Hinsichtlich der verwerteten klinischen Daten basiert der Großteil der untersuchten ökonomischen Evaluationen auf Effektivitätsdaten einer einzelnen klinischen Studie. Am häufigsten stammen die verwendeten Daten aus der skandinavischen 4S-Studie, die für fast ein Drittel der untersuchten Studien die klinische Datenbasis bildete. Eine deutlich geringere Anzahl von EvaluatorenInnen verwendet mehrere klinische Studien als Effektivitätsgrundlage (3 Studien) und nur in 2 Studien (Ebrahim et al. 1999 und Ward et al. 2005) erfolgte eine statistische Meta-Analyse klinischer Effektivitätsdaten, bei der die vorhandenen Evidenzdaten in umfangreichem Ausmaß nach standardisierter Methode einbezogen werden. Der Evidenzgehalt der letztgenannten Studien ist trotz zahlreicher methodischer Schwierigkeiten als am höchsten einzuordnen (Kunz et al. 2000). Bezüglich der externen Validität der klinischen Datenquellen sei insbesondere angemerkt, dass die StudienteilnehmerInnen in den angeführten klinischen Studien zu einem hohen Prozentsatz männlich waren. So betrug der Anteil männlicher Probanden in den PLAC-Studien 85 %, in der am häufigsten verwendeten 4S-Studie 81 %, in der LIPID-Studie 83 % und in der CARE-Studie 86 %. Hinsichtlich des Alters sind sehr junge bzw. sehr alte UntersuchungsteilnehmerInnen unterrepräsentiert. Einige der untersuchten Evaluationen beschreiben die Studienpopulation der zugrunde liegenden klinischen Studien nur unklar oder verweisen ausschließlich auf Sekundärliteraturquellen (z. B. Attanasio et al. 2001; MacLaine/Patel 2001), sodass keine populationspezifischen Merkmale identifiziert werden konnten.

**StudienteilnehmerInnen größtenteils männlich**

**sehr junge und sehr alte Menschen unterrepräsentiert**

**untersuchte Endpunkte zumeist kardio-vaskulär bedingte Morbidität und Mortalität**

Die den Evaluationen zugrunde liegenden klinischen Studien untersuchen unterschiedliche Endpunkte. Von größtem Interesse für eine Kosten-Effektivitätsanalyse sind die klinischen Endpunkte ‚kardio-vaskulär bedingte Morbidität und Mortalität‘. Für die Kostenermittlung ist zudem die krankheitsbedingte Hospitalisierung sowie die Anzahl notwendiger medizinischer Interventionen von Relevanz. Nur die 4S-Studie berücksichtigt alle genannten Endpunkte. Ein großer Anteil der verwendeten Studien untersucht klinische Events (z. B. nicht



fataler MI), kardio-vaskulär bedingte Morbidität und/oder Mortalität, in Ausnahmefällen beschränkt sich die Analyse der Effektivität auf den Surrogatendpunkt ‚Senkung des Cholesterin-Levels‘.

Die Endpunkte aus den klinischen Studien werden nur in wenigen Fällen als unmittelbarer Outcome-Parameter für die Kosten-Effektivitätsstudie herangezogen. Darunter fallen die verwendeten Parameter ‚vermiedene kardio-vaskuläre Ereignisse‘ oder ‚Erreichung eines definierten Serumcholesterinlevels‘. Sollen sich KEVs auf ein möglichst vergleichbares Outcome-Maß stützen und einen längeren Zeithorizont berücksichtigen, sind weitere Modellierungsschritte erforderlich. Die Hälfte der untersuchten Studien verwendet in diesem Zusammenhang den Outcome-Parameter ‚gewonnene Lebensjahre‘ (Life Years Saved/LYS). 5 Studien, die insbesondere jüngeren Datums sind, berechnen den Nutzen ausschließlich oder zusätzlich in Form ‚qualitätskorrigierter Lebensjahre‘ (QALYs). Bei der Nachvollziehbarkeit der angewandten Berechnungsmodi zur Ermittlung von LYS bzw. QALYs schneiden die Studien tendenziell ungünstig ab. Die Berechnung zur Lebensverlängerung basiert üblicherweise auf einer Reihe von statistischen Verfahren, bei denen die relativen Risiken der diversen Endpunkten aus den klinischen Studien dazu herangezogen werden, gewonnene Lebensjahre zu berechnen. Damit sind zahlreiche methodische Schwierigkeiten verbunden, auf die aber nur in Ausnahmefällen detailliert eingegangen wird.

Als ein Beispiel für Evaluationen, die auf den klinischen Daten der 4S-Studie basieren, sei hier die Vorgangsweise bei Jönsson et al. (1996) vorgestellt: Die AutorInnen verwenden für die Schätzung der gewonnenen Lebensjahre und deren Extrapolation auf den entsprechenden Zeithorizont den innerhalb des Studienzeitraums festgestellten Mortalitätsunterschied zwischen Placebo- und Verumgruppe und gehen von der Annahme aus, dass die zusätzlich Überlebenden der Verumgruppe die selbe Lebenserwartung wie die Placebogruppe aufweisen. Damit erhalten sie den über den Zeitraum der klinischen Studie hinausgehenden erwarteten Nutzen an zusätzlichen Lebensjahren. Einige untersuchte Studien übertragen die so gewonnenen Outcome-Werte direkt auf andere Länder und führen in ihrer ökonomischen Evaluation keine eigenen Extrapolationen der Effektivitätsdaten durch (z. B. Obermann et al. 1997).

Ein weiterer Teil der Studien zieht das Mortalitätsrisiko bei Behandlung und Nicht-Behandlung aus klinischen Studien dazu heran, das Überleben in einer für die Therapie in Frage kommenden Bevölkerungsgruppe zu schätzen. Die Schwierigkeit besteht hier insbesondere in der Übertragung von Ergebnissen, die sich auf eine selektierte Studienpopulation in klinischen Studien beziehen auf andere Kohorten. Ein Beispiel dafür bei Pharoah und Hollingworth (1996) ist die Extrapolation von Ergebnissen aus der 4S-Studie, die sich auf Männer mittleren Alters stützt auf Frauen mittleren Alters.

Liegt aus der klinischen Studie kein Endpunkt zur Mortalität vor bzw. wird die Veränderung der Mortalität über den Studienzeitraum hinaus extrapoliert (z. B. Muls et al. 1998), sind zusätzliche statistische Schätzungen zum Zusammenhang zwischen ermittelten Risikofaktoren und Mortalität notwendig. Zu diesem Zweck bedient man sich etwa epidemiologischen Kohortenstudien, mit deren Daten Vorhersagen zur kardio-vaskulär bedingten Mortalität bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren getroffen werden. Eine sehr häufig verwendete Kohortenstudie ist die Framingham Heart Studie, die in den USA durchgeführt wurde.

**für Standardisierung  
auf vergleichbares  
Outcome-Maß und  
Betrachtung eines  
längeren Zeithorizonts  
erfolgt eine Berechnung  
von LYS oder QALYs;**

**Transparenz zu  
Berechnungsmethode  
eingeschränkt**

**Beispiel zur  
Ermittlung von LYS**

**Übertragung der  
Behandlungseffekte  
auf ausgewählte  
Bevölkerungsgruppe**

**Kohortenstudien  
zur Vorhersage von  
Mortalität auf Basis  
von Risikofaktoren**

**Quellen für die  
Berechnung von  
Übergangswahr-  
scheinlichkeiten**

In entscheidungsanalytischen Modellen ist zusätzlich entscheidend, welche Daten der Berechnung von Übergangswahrscheinlichkeiten für bestimmte Krankheitszustände zugrunde liegen. Auch hier spielen Kohortenstudien eine wichtige Rolle (z. B. Russel et al. 2001). Zusätzliche Quellen sind Registerdaten (z. B. Nottingham Heart Attack Register und South London Stroke Register), sowie diverse weitere epidemiologische Datenbanken (z. B. British Heart Foundation Statistics Database) wie sie bei Ward et al. (2005) Anwendung finden.

**Probleme bei der  
Anwendung von  
Kohortenstudien**

Im Zusammenhang mit Kohortenstudien beschreiben Morris et al. (1997) einige damit verbundene Probleme: Eine Schwierigkeit statistischer Natur ist etwa, dass die meisten epidemiologischen Daten in den entsprechenden Kohortenstudien dazu erhoben werden, die Stärke eines Zusammenhangs zwischen Basisrisiko und Krankheitsinzidenz festzustellen. Dieser Ansatz stellt also darauf ab, einen statistischen Zusammenhang zwischen Variablen zu erklären und ist nicht darauf ausgerichtet, Vorhersagen für eine Variable auf Basis einer anderen zu treffen. In anderen Worten können solche Daten helfen, eine vergangene Inzidenz zu erklären, aber sie sind mitunter ein schlechter Prädiktor für zukünftige Events. Abgesehen davon werden die Kohortendaten zu meist für eine bestimmte Population zu einem bestimmten Zeitpunkt erhoben, dann aber für die Ermittlung des Erkrankungsrisikos in anderen Populationen zu anderen Zeitpunkten verwendet. Mit großer Wahrscheinlichkeit weisen Prävalenzraten und Risikofaktoren allerdings populationsspezifische Unterschiede auf. Damit ist die methodische Auswirkung verbunden, dass zwar relative Risiken nicht aber absolute Risiken in studienfremden Populationen vorausgesagt werden können. Schließlich werden im entsprechenden ökonomischen Modell selten mehrere Risikofaktoren gleichzeitig modelliert. Damit kann meistens keine ausreichende Berücksichtigung der Interaktionen zwischen Risikofaktoren erfolgen.

**Quellen für  
Lebensqualitätsdaten  
  
verwendete  
Erhebungsmethoden  
werden selten begründet**

Die Verwendung qualitätskorrigierter Lebensjahre (QALYs) als Outcome-Parameter erfordert neben Daten zur Lebensverlängerung zusätzlich Daten zur Lebensqualität der betroffenen PatientInnenpopulation und deren Einschränkung durch die diversen untersuchten Interventionen. Die in den Studien verwendeten Lebensqualitätsdaten stammen entweder aus Sekundärquellen, die die Lebensqualität von PatientInnen mit kardio-vaskulären Erkrankungen untersuchten (z. B. Cleland/Walker 1998; Ward et al. 2005) oder aus einer eigenen Primärerhebung (z. B. Tsevat et al. 2001). Lebensqualitätsdaten können mit unterschiedlichen Erhebungsmethoden gewonnen werden und die Perspektive unterschiedlicher Akteure (PatientInnen, Gesellschaft, Professionen aus dem medizinischen oder pflegerischen Bereich) widerspiegeln. Die Vor- und Nachteile dieser Ansätze werden durchaus kontrovers diskutiert (Drummond et al. 2005). Mit Ausnahme des HTA-Reports von Ward et al. (2005) widmen die AutorInnen den verwendeten Erhebungsmethoden wenig Aufmerksamkeit, ebenso fehlen Begründungen zur Auswahl der Erhebungsmethode bzw. der gewählten Perspektive, die in den untersuchten Beispielen ausnahmslos eine PatientInnenperspektive ist.

## Ökonomische Charakteristika

Die Kostenberechnung erfolgte üblicherweise nach folgendem Schema: Gesamte (netto) inkrementelle Kosten der Statintherapie = inkrementelle Kosten der Statinbehandlung + sonstige inkrementelle Kosten (z. B. Monitoring) – Kosteneinsparung durch statinbedingte Reduktion der kardio-vaskulären Morbidität.

Folgende Kostenarten fanden – unterteilt nach direkten und indirekten Kosten – in den Studien in mehr oder weniger umfangreichen Ausmaß Berücksichtigung (vgl. Tabelle 4.5-4):

Tabelle 4.5-4: Berücksichtigte Kostenarten in der Evaluation der Statintherapie

<b>Direkte medizinische Kosten</b>
Medikation
Stationäre Behandlung kardio-vaskulärer Events
Stationäre Behandlung medizinischer Interventionen (z. B. Bypass)
Ambulante Behandlung
Behandlung im niedergelassenen Bereich
Monitoring (Labordiagnostik)
<b>Direkte nicht-medizinische Kosten</b> (z. B. Rehabilitation, informelle Pflege, Zeitbedarfe für PatientInnen und Angehörige)
Rehabilitation
<b>Indirekte Kosten</b>
Produktivitätsausfall durch Morbidität und Mortalität
Beitragsverluste, Rentenansprüche, Lohnersatzzahlung*

\* Aus gesamtgesellschaftlicher Sicht sind Transferzahlungen nicht als Kosten zu betrachten, da sie keinen Ressourcenverbrauch, sondern einen Umverteilung von Kaufkraft darstellen. Aus einzelwirtschaftlicher Sicht (z. B. einzelner Sozialversicherungsträger) können Transfers jedoch einen Verlust oder Gewinn darstellen (Siebert et al. 1999b).

Die Kostenberechnungen beschränken sich bis auf wenige Ausnahmen ausschließlich auf direkte medizinische Kosten. In der häufigsten Anzahl der Fälle wurden hierbei Medikationskosten und Kosten für stationäre Interventionen bei kardio-vaskulären Ereignissen berechnet. Bei letzteren erfolgte jedoch in fast allen Studien eine Einschränkung der Berechnung auf ausgewählte Ereignisse. McMurray et al. (1996) kritisieren etwa an der Studie von Pharoah und Hollingworth (1996), dass die Risikoreduktion zahlreicher relevanter klinischer Events (z. B. Schlaganfall, instabile Angina Pectoris) in der Studie unberücksichtigt bleibt und daher die potenzielle Kostenreduktion unterschätzt wird. Ward et al. (2005) nehmen diesen Aspekt insofern zur Kenntnis, als sie ein Szenario berechnen, das neben KHK Outcomes auch die Schlaganfallwahrscheinlichkeit einbezieht.

Andere direkte Kosten (z. B. Kosten im niedergelassenen Bereich, Monitoring) fanden nur in wenigen Fällen Eingang in die Kostenberechnung. In Studien, die diese Kosten nicht integrieren, ist von einer Unterschätzung der Statinbehandlungskosten und demnach von einer Unterschätzung des IKEVs auszugehen.

**Kostenberechnung berücksichtigt Einsparungen durch verringerte stationäre Interventionen**

**primär direkte medizinische Kosten berücksichtigt**

**potenzielle Unterschätzung der Kostenreduktion durch Selektion medizinischer Ereignisse**

**potenzielle Unterschätzung der Behandlungskosten durch Vernachlässigung einzelner Behandlungsaspekte**

<b>direkte nicht-medizinische Kosten kaum berücksichtigt</b>	Kaum berücksichtigt wurden direkte nicht-medizinische Kosten. In Ausnahmefällen flossen Rehabilitationskosten in die Berechnung ein, Kosten für informelle Pflege oder Zeitbedarfe von PatientInnen oder Angehörigen kamen in keiner Studie vor.
<b>teilweise unsaubere Abgrenzung zwischen direkten und indirekten Kosten</b>	Indirekte Kosten wurden ebenfalls selten inkludiert, was jedoch bei der häufig gewählten Perspektive ‚Kostenträger des Gesundheitswesens‘ einem korrekten Vorgehen entspricht. In einigen Fällen zeigt sich jedoch eine unklare Abgrenzung zwischen direkten und indirekten Kosten. So geben Berger et al. (1997) und Szucs et al. (2000a) bei der Fragestellung an, indirekte Kosten nicht zu berücksichtigen, bei der Zusammenstellung der Kosten eines Schlaganfalls greifen sie jedoch auf Sekundärliteratur zurück, die neben direkten Kosten auch die Kosten durch Einschränkung der Erwerbstätigkeit beinhalten.
<b>Basisjahr für Kostendaten fehlt in 21 Studien</b>	Im Zusammenhang mit Kostenberechnungen ist zudem festzustellen, dass nur 14 Studien das Jahr angaben, auf dem die verwendeten Kostendaten beruhen. In mehr als der Hälfte der Evaluationen erfolgte diesbezüglich entweder gar keine oder eine unklare Auskunft. Die restlichen 2 Studien verwendeten für die Kostendaten unterschiedliche Basisjahre ohne darauf näher einzugehen oder die Daten mit Hilfe entsprechender Indizes auf ein gemeinsames Basisjahr anzugleichen. Durchgeführte Währungskonversionen und Preisanpassungen sind in zahlreichen Studien intransparent. Diese Aspekte erschweren insbesondere die Vergleichbarkeit der einzelnen Studien, sowie die Übertragbarkeit auf den aktuellen österreichischen Kontext.
<b>Übertragbarkeit durch intransparente Preisanpassung und Währungskonversion eingeschränkt</b>	
<b>Mengen- und Preisgerüste nur lückenhaft dargestellt</b>	Ein weiteres Charakteristikum bei den Kostenberechnungen ist, dass die Mengen- und Preisgerüste, die den Kostenberechnungen zugrunde liegen, in zahlreichen Studien entweder gar nicht oder nur lückenhaft dargestellt sind. Die Kostenberechnungen sind daher in einigen Fällen schwer nachzuvollziehen.
<b>Zeithorizont unterschiedlich; 40 % wählten Restlebenszeit</b>	Etwa ein Fünftel der Studien berechnet die Kosten-Effektivität für einen Zeithorizont von bis zu 3 Jahren. 34 % verwenden einen Zeithorizont zwischen 4 und 10 Jahren, weitere 40 % richten die Berechnungen auf die Restlebenszeit aus. Kosten- und Effektivitätsergebnisse, die auf längerem Zeithorizont basieren, werden in den meisten Fällen diskontiert, wobei Diskontierungsraten am häufigsten zwischen 3 (7 Studien) und 5 % (13 Studien) liegen. 3 Studien diskontieren Kosten höher als den Nutzen. 2 davon (Ward et al. 2005, Scuffham und Chaplin 2004) begründen diese Vorgangsweise mit Empfehlungen nationaler britischer Guidelines <sup>12</sup> (NICE 2001). Die Höhe der gewählten Diskontierungsrate wird nur in wenigen Fällen begründet, ebenso selten erfolgt eine Begründung für das Unterlassen einer Diskontierung. In 4 Studien legt es der sehr kurze Untersuchungszeitraum nahe, von einer Diskontierung abzusehen, eine entsprechende Begründung erfolgt jedoch nur in einer dieser Arbeiten. Vielfach erfolgt eine Variation der Diskontierungsrate im Rahmen der Sensitivitätsanalyse.
<b>Diskontrate meist zwischen 3 und 5 %</b>	
<b>Variierung der Diskontrate in Sensitivitätsanalyse</b>	

<sup>12</sup> In der Literatur zu gesundheitsökonomischer Evaluation wird primär eine einheitliche Diskontierungsrate empfohlen. Einzelne Experten fordern jedoch für die Diskontierung des Nutzens eine niedrigere Diskontierungsrate, z. B. weil manche Methoden der Nutzenbewertung bereits eine Form von Diskontierung implizieren und damit die Gefahr einer ‚doppelten Diskontierung‘ besteht.

## Umgang mit Unsicherheit

Ein wesentliches Qualitätsmerkmal einer ökonomischen Evaluation ist der Umgang mit Unsicherheiten. Prinzipiell können vier Unsicherheitskomplexe identifiziert werden (Briggs et al. 1994): Unsicherheit im Zusammenhang mit der Variabilität in den Stichprobendaten, mit der Generalisierbarkeit von Ergebnissen, mit der Extrapolation von Ergebnissen, sowie die Unsicherheit hinsichtlich verwendeter analytischer Methoden. Um diese Unsicherheiten transparent zu machen bzw. ihren Einfluss auf das Ergebnis zu verdeutlichen, sind Sensitivitätsanalysen durchzuführen. Diese können zum einen in der Form von univariaten oder multivariaten Analysen erfolgen, wobei jeweils ein oder gleichzeitig mehrere Parameter entsprechend einer plausiblen Variationsbreite abgewandelt werden. Eine Sonderform der multivariaten Analyse ist die Szenarioanalyse. Eine zweite Methode der Sensitivitätsanalyse stellt die Grenzwertanalyse dar, bei der ein kritischer Wert eines Parameters identifiziert wird, über oder unter dem eine geänderte Schlussfolgerung des Ergebnisses zu ziehen wäre. Als dritte Variante ist die Extremwertanalyse zu nennen, bei der einerseits ein möglichst optimistischer Wert und im Gegensatz dazu ein möglichst pessimistischer Wert eines Parameters angenommen wird und der Einfluss dieser Annahmen auf das Endergebnis untersucht wird. Eine letzte und in jüngerer Zeit zunehmend eingesetzte Form der Sensitivitätsanalyse ist die probabilistische Analyse. Diese untersucht, wie wahrscheinlich bestimmte Szenarien auftreten. Nicht jede Form der Sensitivitätsanalyse eignet sich für alle Daten.

Univariate und multivariate Sensitivitätsanalysen finden in den untersuchten Studien am häufigsten Anwendung. Sie eignen sich zur Untersuchung aller erwähnten Formen von Unsicherheit. Alle anderen Typen von Sensitivitätsanalysen kamen nur in einzelnen Studien zur Anwendung. Die Sensitivitätsanalysen beziehen sich am häufigsten auf die Variabilität in den Stichprobendaten. In einigen Studien werden alle Parameter der verwendeten klinischen Studie einer univariaten Sensitivitätsanalyse unterzogen. Fast jede Evaluation behandelt die Kosten als Unsicherheitsfaktor, wobei aber nicht immer alle Kosten variiert werden. Bei den Statinkosten wird in Einzelfällen nicht der Einfluss der Kosten, sondern des Preises auf das Gesamtergebnis untersucht. Unsicherheiten hinsichtlich der Extrapolation von Daten werden weniger häufig behandelt. Variablen, deren Einfluss auf das Ergebnis in diesem Zusammenhang geprüft wurden, waren der verwendete Zeithorizont, die Lebenserwartung oder die Dauer der Statintherapie.

## Ergebnisse der Studien

Die Tabellen 4.5-8 bis 4.5-21 zeigen die extrahierten Studienergebnisse im Überblick. Die in den Tabellen aufgelisteten Zahlen sind jeweils im Kontext der Gesamtstudie zu betrachten. Eine vergleichende Darstellung aller quantitativen Ergebnisgrößen zu Kosten, Outcome und KEVs ist angesichts der unterschiedlichen Studiendesigns und Fragestellungen nicht möglich. Aufgrund dieser Ausgangsbedingungen stehen in den nachfolgenden Ausführungen nach einer zusammenfassenden Darstellung ausgewählter quantitativer Größen primär die qualitativen Dimensionen der Ergebnisse im Vordergrund.

Hinsichtlich der quantitativen Ergebnisse ist auf jeden Fall zwischen Studien, die sich auf langfristige Sekundärprävention beziehen und jenen, die eine aggressive Statintherapie oder eine Therapie nach spezifischen Interventionen untersuchen, zu differenzieren. Die wichtigsten Ergebnisparameter zur erstgenannten Gruppe finden sich zusammengefasst und in eine einheitliche Währung

### 4 Unsicherheitskomplexe

#### Formen von Sensitivitätsanalysen zur Berücksichtigung von Unsicherheit

#### meistens Anwendung von uni- und multivariaten Sensitivitätsanalysen

#### Variabilität von Stichprobendaten häufigst untersuchtes Unsicherheitsmerkmal

#### quantitative Ergebnisse sind im Kontext der Gesamtstudie zu sehen; Vergleiche mit Vorsicht interpretieren!

#### Auswahl von 21 Studien für quantitative Vergleichsdarstellung

konvertiert<sup>13</sup> in Tabelle 4.5-5 und Tabelle 4.5-6. Die Tabelle enthält nur Studien, die CEAs oder CUAs durchführten und beschränkt sich hierbei zusätzlich auf jene Studien, die als Outcome-Parameter LYS oder QALY verwendeten (insgesamt 21 Studien). Wie angeführt sind die Werte mit Vorsicht zu interpretieren, insbesondere gilt es die dahinter liegende Komplexität im Auge zu behalten.

**zusätzlich zwischen  
0,16 und maximal  
0,49 LYS oder QALYs**

Tabelle 4.5-5 zeigt die Größendimensionen zur Effektivität der Statine ausgedrückt in LYS oder QALYs. Es sind nicht in allen Studien Angaben zu den berechneten Outcome-Dimensionen zu finden. Sofern quantitativ dargestellt, beträgt die Anzahl der errechneten gewonnenen Lebensjahre bei den Studien zur langfristigen Statinbehandlung minimal 0,16 und maximal 0,49 LYS, das entspricht ca. 2 bis 6 gewonnenen Lebensmonaten (LMS). Der Durchschnitt liegt bei 0,27 LYS oder 3,2 LMS (vgl. Tabelle 4.5-5).

*Tabelle 4.5-5: Effektivität von Langzeit-Statintherapie in LYS/LMS oder QALYs*

Untersuchungsgegenstand	Untersuchte Intervention	Untersuchungszeitraum	Outcome in LYS oder QALYs (in Klammer umgerechnet in Monate/LMS)
Berger et al.(1997)	Pravastatin	3 Jahre	0,28 LYS (3,36)
Obermann et al.(1997)	Simvastatin	Lebenszeit	0,24 LYS (2,88)
Troche et al.(1998)	Simvastatin	k. a.	k. a.
Szucs (1998)	Pravastatin	5 Jahre	0,22 bzw. 0,36 LYS (2,64 bzw. 4,32)
Szucs (2000a)	Pravastatin	6 Jahre	0,41 LYS (4,92)
Jönsson et al. (1996)	Simvastatin	Lebenszeit	0,24 LYS (2,88)
Johannesson et al. (1997)	Simvastatin	Lebenszeit	0,28 (Männer) bzw. 0,16 (Frauen) LYS (3,36 bzw. 1,92)
Jönsson et al. (1999)	Simvastatin	Lebenszeit	0,17 bis 0,49 LYS* (2,04 bis 5,88)
Pharoah/Hollingworth (1996)	Simvastatin	10 Jahre	0,44 LYS (5,28)
Cleland/Walker (1998)	Statine	5 und 10 Jahre	0,16 QALYs (5 Jahre); 0,29 QALYs (10 Jahre)
Pickin et al. (1999)	Simvastatin	Lebenszeit	k. A.
Ebrahim et al. (1999)	Simvastatin, Pravastatin	Lebenszeit	k. A.
Ward et al. (2005)	Statine	Lebenszeit	0,13 QALYs (Männer, 85 Jahre) bis 0,49 QALYs (Frauen, 45 Jahre)
Barry/Heery (2002)	Simvastatin	Lebenszeit	k. A.
Szucs et al. (2000b)	Pravastatin	6 Jahre	0,43 LYS (5,16)
Van Hout/Simons (2001)	Simvastatin, Pravastatin	Lebenszeit	k. A.
Muls et al. (1998)	Pravastatin	10 Jahre	0,11 bis 0,21 LYS (1,32 bis 2,52)
Ashraf et al. (1996)	Pravastatin	10 Jahre	0,11 bis 0,21 LYS (1,32 bis 2,52)
Elliott/Weir (1999)	Simvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin	Lebenszeit	k. A.
Tsevat et al. (2001)	Pravastatin	Lebenszeit	0,35 QALYs
Russel et al. (2001)	Atorvastatin	Lebenszeit	k. A.

\* Spezifische Untersuchungspopulation DiabetikerInnen

<sup>13</sup> Entsprechend den Empfehlungen bei Welte und Leidl (1999) wurden die Werte nach den BIP-Kaufkraftparitäten (Jahr 2004) zunächst in US \$ und anschließend in € (nach österreichischer Kaufkraft) konvertiert; Quelle: OECD (2005); auf Inflationierung bzw. Deflationierung wurde verzichtet, da das Basisjahr für die Maßzahlen in zahlreichen Studien unbekannt ist.

Abbildung 4.5-2 stellt die angegebenen Outcome-Dimensionen graphisch dem gewählten Zeithorizont gegenüber. Danach kommen die Studien mit einem 5-Jahres Untersuchungshorizont zu einem Outcome zwischen 0,16 und 0,28 LYS/QALYs. Studien mit einem Zeithorizont zwischen 6 und 10 Jahren weisen sowohl die höchsten (0,44 LYS) als auch die niedrigsten (0,16 LYS) Outcome-Werte auf. Jene Studien, die von einer Lebenszeitperspektive ausgehen, sind hinsichtlich der Größenordnung der LYS oder QALYs im mittleren Feld angesiedelt.

**Outcomewerte  
nach ausgewähltem  
Zeithorizont**

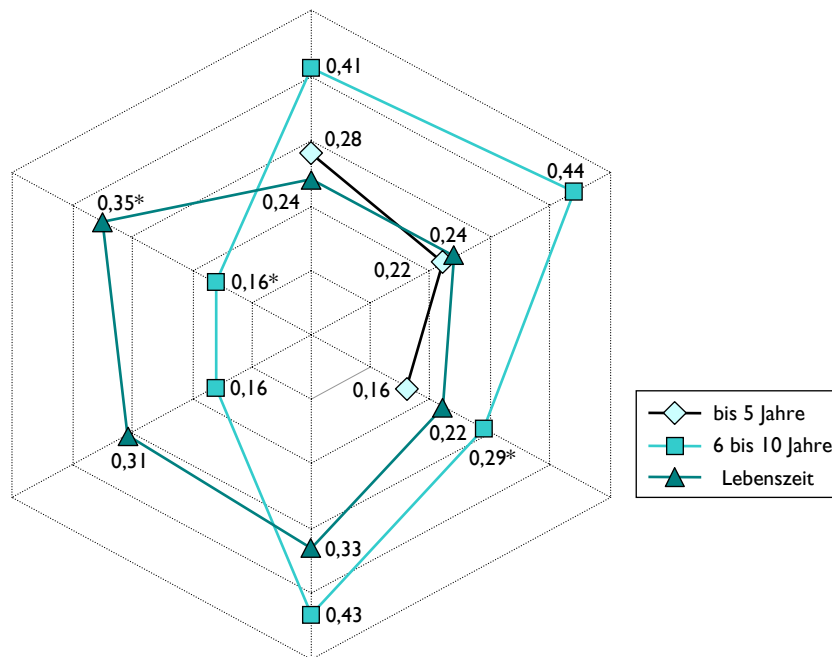


Abbildung 4.5-2: Effektivität in LYS/QALYs nach Zeithorizont; eigene Berechnung

In Tabelle 4.5-6 sind die Ergebnisse zu den zusätzlichen Kosten und den errechneten IKEVs<sup>14</sup> aufgelistet. Auch hier sind nur jene Studien dargestellt, die eine langfristige Statinbehandlung untersuchen, die Methode der CEA oder CUA anwenden und als Outcome-Parameter LYS oder QALYs berechnen. Sowohl die zusätzlichen Kosten, als auch die IKEVs zeigen erhebliche Spannweiten. Diese dürften primär auf die Heterogenität der Studien zurückzuführen sein. Darunter fallen unter anderem die bereits erwähnte Verwendung unterschiedlicher Kostenarten, die differierenden Preise und Untersuchungszeiträume, sowie landesspezifische Gesundheitssystemcharakteristika. Auch der Untersuchungszeitpunkt beeinflusst die Höhe der Kosten und Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse. Aus diesem Grund müsste man beim Vergleich der Kosten und Kosten-Effektivitätsraten zwischen älteren und jüngeren Studien korrekterweise die Veränderung des Preisniveaus berücksichtigen. Eine derartige Anpassung ist im vorliegenden Fall jedoch nicht möglich, als wie erwähnt das Jahr, auf das sich die Kostendaten beziehen, in vielen Fällen nicht angegeben wurde.

**IKEVs und zusätzliche  
Kosten zeigen erhebliche  
Spannweiten;  
dürfte durch  
Heterogenität der  
Studien bedingt sein**

<sup>14</sup> Der Einfachheit halber wird in der Folge die Ergebnisgröße IKEV sowohl für die Ergebnisse der CEA als auch der CUA verwendet.

Tabelle 4.5-6: Zusätzliche Kosten (netto) und IKEVs bei langfristiger Statinbehandlung konvertiert in € nach BIP Kaufkraftparitäten (Jahr 2004)

AutorInnen	Untersuchte Intervention	Perspektive	Zusätzliche Kosten (in €)	IKEV/IKNV (in €)
Berger et al. (1997)	Pravastatin	Krankenversicherung	2.178	7.920/LYS
Obermann et al. (1997)	Simvastatin	Krankenversicherung	2.202	9.176/LYS
Troche et al. (1998)	Simvastatin	k. A.	k. A.	4.950 bis 12.374/LYS
Szucs (1998)	Pravastatin	Krankenversicherung	4.049 bis 4.722	11.348 bis 21.779/LYS
Szucs (2000a)	Pravastatin	Kostenträger Gesundheitswesen	4.158	10.233/LYS
Jönsson et al. (1996)	Simvastatin	k. A.	1.322	5.507/LYS
Johannesson et al. (1997)	Simvastatin	Gesellschaft	1.387 bis 1.533	4.914 bis 9.555/LYS
Jönsson et al. (1999)	Simvastatin	k. A.	500 bis 1.362	1.407 bis 6.654/LYS*
Pharoah/Hollingworth (1996)	Simvastatin	Health Authority	k. A.	46.968/LYS
Cleland/Walker (1998)	Statine	k. A.	k. A.	7.023 bis 31.392/LYS
Pickin et al. (1999)	Simvastatin	NHS	k. A.	6.311 bis 7.485/LYS
Ebrahim et al. (1999)	Simvastatin, Pravastatin	NHS	k. A.	3.211 bis 13.676/LYS
Ward et al. (2005)	Statine	NHS	2.348 bis 7.339	14.677 bis 25.685/QALY
Barry/Heery (2002)	Simvastatin	k. A.	k. A.	844 (Atorvastatin) bis 2.811/LYS (Pravastatin)
Szucs et al. (2000b)	Pravastatin	Kostenträger Gesundheitswesen	1.100	3.591/LYS
Van Hout/Simons (2001)	Simvastatin, Pravastatin	k. A.	k. A.	6.662 (4S), 9.862 (CARE), 7.941 (LIPID)/LYS
Muls et al. (1998)	Pravastatin	k. A.	k. A.	10.068 bis 18.477/LYS
Ashraf et al. (1996)	Pravastatin	Gesellschaft	k. A.	6.483 bis 11.525/LYS
Elliott/Weir (1999)	Simvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin	k. A.	k. A.	4.933 bis 13.716/LYS
Tsevat et al. (2001)	Pravastatin	Gesellschaft	9.968 bis 11.440	14.560 bis 29.120/QALY
Russel et al. (2001)	Atorvastatin	Kostenträger Gesundheitswesen	k. A.	12.856 bis 61.009/LYS

\* Spezifische Untersuchungspopulation DiabetikerInnen

**Großteil der IKEVs liegen unter 10.000 € pro LYS/QALY**

Als grobes Bild lässt sich zeigen, dass die zusätzlichen Kosten/PatientIn mit einer Ausnahme unter € 10.000 und vielfach sogar unter € 5.000, liegen. Die errechneten IKEVs liegen zwischen einem Minimalwert von umgerechnet etwa € 1.500 und einem maximalen IKEV von rund € 60.000/LYS bzw. QALY. Die Schwankungsbreite bei den IKEVs innerhalb einzelner Studien ist primär auf Subgruppenuntersuchungen zurückzuführen. Die diesbezüglich charakteristischen Ergebnismuster werden untenstehend näher ausgeführt. In einer zusammenfassenden Abbildung der durchschnittlichen IKEVs (vgl. Abbildung 4.5-3) zeigt sich, dass von den 21 ausgewählten Studien der größte Anteil der Studien (13) zu durchschnittlichen IKEVs unter 10.000 €/LYS oder QALYs kommt, während nur jeweils eine Studie ein durchschnittliches IKEV über € 30.000 bzw. über € 50.000/LYS oder QALY präsentiert.



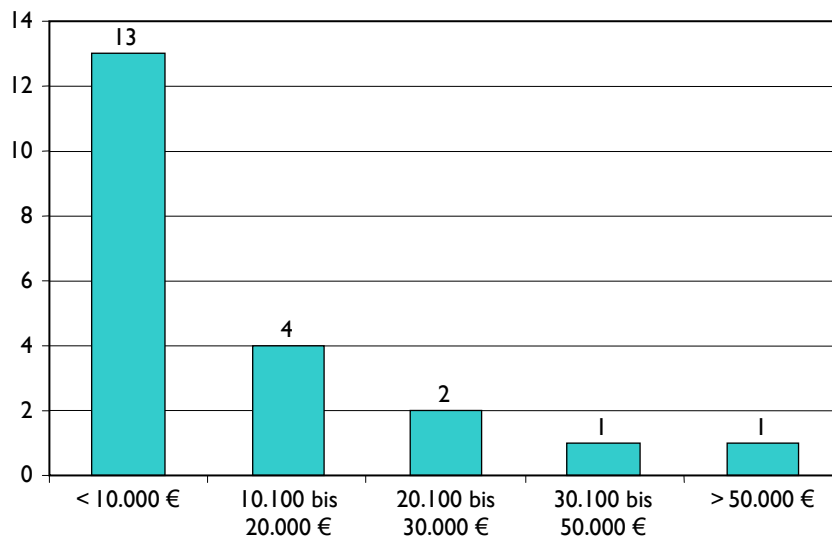


Abbildung 4.5-3: Durchschnittliche IKEVs/IKNVs bei langfristiger Statintherapie zur Sekundärprävention von KHK; eigene Berechnung

Neben dem quantitativen Überblick sollen die Ergebnisse nun in ihrer Gesamteinschätzung und hinsichtlich allgemein erkennbarer Trends bzw. Charakteristika diskutiert werden:

Ein prinzipieller Tenor, der sich durch alle untersuchten Studien zieht, ist die Bewertung des Einsatzes von Statinen in der Sekundärprävention als kosten-effektiv. Anzuführen sind in diesem Zusammenhang jedoch die Kriterien, die für diese Bewertung herangezogen werden, denn die Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Studien – die IKEVs – sind für sich gesehen noch kein Maßstab für oder gegen den Einsatz einer Intervention. Sie zeigen nur, wie viel zusätzliche Kosten für den Erhalt einer zusätzlichen Einheit an definiertem Outcome nötig sind. Für die Bewertung dieser Verhältniszahl braucht es daher einen Vergleichswert oder einen normativen Grenzwert.

Als Vergleichswert dient etwa das IKEV anderer Interventionen im Gesundheitswesen, deren Finanzierung als gesichert gilt. 16 der untersuchten Studien orientieren sich bei der Bewertung des Ergebnisses an solchen Interventionen. Angeführt werden einerseits diverse Interventionen aus dem kardiologischen Spektrum. Jönsson et al. (1996) verwenden beispielsweise das KEV des Einsatzes von Beta-Blockern nach MI und anderer kardiologischer Interventionen als Vergleichswerte. Aber auch Evaluationsergebnisse aus kardiologie-fremden medizinischen Bereichen dienen als Vergleichsparameter. Berger et al. (1997) vergleichen das errechnete Kosten-Effektivitäts-Verhältnis unter anderem mit jenem bei postoperativer Chemotherapie für Frauen mit Mamma-Ca im Alter von 60 Jahren. Vor allem wegen methodischer Heterogenität sind derartige Vergleiche allerdings kritisch zu betrachten. Deutlich seltener vergleichen EvaluatorInnen ihr Ergebnis mit dem Kosten-Effektivitätsverhältnis nicht-medikamentöser cholesterinsenkender oder allgemeiner risikoreduzierender Maßnahmen, wie etwa Maßnahmen zur Veränderung des Lebensstils, Anti-Raucherprogramme etc., die tendenziell ein deutlich niedrigeres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis als die Statintherapie aufweisen (Ebrahim et al. 1999).

**Statintherapie in Sekundärprävention wird als kosten-effektiv bewertet**

**Bewertung mit Hilfe von IKEVs vergleichbarer Interventionen, deren Finanzierung als gesichert gilt**

**Bewertung mittels  
monetärem  
Schwellenwert für  
gesellschaftliche  
Zahlungsbereitschaft**

**Grenzwerte schwanken  
stark (zwischen € 17.000  
und 91.000) und sind in  
ihrer Entstehung unklar**

Weitere 16 Studien orientieren ihr Ergebnis an einem monetären Grenzwert, der entweder von Entscheidungsträgern (mehr oder weniger offiziell) als Richtwert für die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft vorliegt oder den die AutorInnen aus der Sekundärliteratur übernehmen (vgl. Tabelle 4.5-7). So liegt der für Großbritannien vom National Institute of Clinical Excellence (NICE) inoffiziell gehandhabte Grenzwert, bis zu dem eine Intervention als kosten-effektiv einzuschätzen ist, bei £ 20.000 bis £ 30.000/QALY (€ 29.300 bis € 44.000)<sup>15</sup> (Ward et al. 2005). Cleland et al. (1998) definieren eine Höhe von £ 5.000/QALY (€ 7.300) als ‚sehr kosten-effektiv‘. Troche et al. (1998) zitieren einen Wert zwischen 100.000 und 150.000 DM/YLS (€ 49.500 bis 74.200), unterhalb dessen eine Intervention als kosten-effektiv akzeptiert wird, während Berger et al. (1997) DM 35.000/LYS (€ 17.300) als Grenzwert angeben. Bei Muls et al. (1998) findet sich ein Hinweis auf einen Schwellenwert von US \$ 20.000/YLS (€ 18.200), dessen Höhe damit begründet wird, dass er unter dem BIP pro Kopf liegt. Delea et al. (2005) und Barry und Heery (2002) wiederum sprechen von US \$ 50.000/YLS bzw. QALY (€ 45.500) als Grenzwert für die Beurteilung eines IKEVs. Elliott et al. (1999) nennen den doppelt so hohen Wert von US \$ 100.000/YLS (€ 91.000) als international akzeptierten Standard. Für die Niederlande findet sich bei Van Hout et al. (2001) ein Wert von € 18.000/LYS. Eine Schwedische Studie gibt den Grenzwert von 200.000 SEK (€ 19.528) an (Jönsson et al. 1999). Die große Schwankungsbreite mit Werten zwischen € 17.000 und € 91.000 zeigt, dass ein und das selbe Evaluationsergebnis in einem Land als kosten-effektiv bewertet werden kann, während es in einem anderen aufgrund einer niedrigeren Zahlungsbereitschaft als nicht kosten-effektiv eingestuft wird. Wie diese Richtwerte zustande kommen, ist nicht eindeutig nachvollziehbar. Auffällig ist, dass in manchen Studien Quellenangaben zu den zitierten Richtwerten fehlen. Keine der Studien reflektiert die übernommenen Werte kritisch oder geht auf den Prozess der Erstellung eines solchen Richtwertes ein.

*Tabelle 4.5-7: verwendete Grenzwerte  
für gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft in €*

Studien	Angeführte Grenzwerte in € (gerundet)
<i>Deutschland</i>	
Troche et al. (1998)	50.000 bis 74.000/LYS
Berger et al. (1997)	17.000/LYS
<i>Großbritannien/Irland</i>	
Ward et al. (2005)	29.000 bis 44.000/QALY
Barry und Heery (2002)	46.000/QALY
<i>Schweden</i>	
Jönsson et al (1999)	20.000/LYS
<i>Belgien</i>	
Muls et al. (1998)	18.000/LYS
<i>Niederlande</i>	
Van Hout/Simons (2001)	18.000/LYS
<i>USA</i>	
Elliott/Weir (1999)	91.000/LYS
Delea et al (2005)	46.000/LYS

<sup>15</sup> Konvertiert nach BIP-Kaufkraftparitäten (KKP) (Jahr 2004); Angaben gerundet.

12 der untersuchten Evaluationen geben keine ausdrückliche Bewertung ab, sondern beschränken sich primär auf eine Beschreibung der errechneten IKEVs in unterschiedlichen Szenarien bzw. bei unterschiedlichen Risikogruppen. Charakteristisch sind ein Vergleich der einzelnen Ergebnisse und eine gesonderte Darstellung jener Szenarien mit den jeweils höchsten und niedrigsten IKEVs. Einige AutorInnen beschränken die Bewertung mit dem Hinweis auf den prozentuellen Anteil an Einsparung der Mehrkosten, der durch vermiedene kardio-vaskuläre Ereignisse zu erzielen sei.

Dass 22 Studien einen solchen Einsparungseffekt explizit nachweisen, darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Kostenbelastung für die entsprechenden Kostenträger insgesamt dennoch steigt. Das heißt, die nachgewiesenen Einsparungspotenziale durch den Einsatz von Statinen sind in den Studien nicht so groß, dass sie die Mehrkosten vollständig kompensieren würden. Die Mehrkosten werden lediglich zu einem gewissen Prozentsatz reduziert. Die Angaben der prozentuellen Einsparung der Mehrkosten reichen von 25 % bei Klever-Deichert et al. (2000) bis zu 88 % bei Pedersen et al. (1996) je nach spezifischer Zielgruppe oder Einsatzbereich der Statine. Bei Diabetikern als spezielle Risikogruppe rechnen Jönsson et al. (1999) beispielsweise mit Einsparungsmöglichkeiten der Mehrkosten bis zu 76 %. Einzelne AutorInnen (z. B. Olsson et al. 2004) weisen darauf hin, dass nicht untersuchte Langzeiteffekte auch einen ‚break-even‘ bewirken könnten, d. h. dass die Einsparung gegenüber den Mehrkosten überwiegen würden. Da zahlreiche Kostenkomponenten im Zusammenhang von vermiedenen Folgeerkrankungen unberücksichtigt blieben, ist eine systematische Verzerrung zu Ungunsten von Statinen wahrscheinlich.

Für die Akteure im Gesundheitswesen ist insbesondere relevant, wer die Mehrkosten trägt und wer von Einsparungen profitiert. Die angegebenen Einsparungen beziehen sich ausnahmslos auf den stationären Bereich und sind laut Studienergebnisse aufgrund reduzierter medizinischer Interventionen zu erwarten. Von Vorteil wäre ein solches Ergebnis also für die Kostenträger von stationären Leistungen. Nicht in jedem Gesundheitssystem sind diese identisch mit den Kostenträgern im niedergelassenen Bereich, die primär die Kosten der Statintherapie tragen.

Studien aus Deutschland, die eine gesamtgesellschaftliche Perspektive einnehmen, weisen zudem darauf hin, dass es zu einer Kostenverschiebung innerhalb der Sozialversicherungsträger kommen kann. Krankenversicherungsträger haben demnach mit einer geringeren Nettobelastung zu rechnen als Pensionsversicherungsträger, die bei erfolgreicher Statintherapie mit zusätzlichen Pensionsansprüchen zu rechnen haben.

Bei der Differenzierung nach Geschlecht und Alter zeigen sich widersprüchliche Ergebnisse in Bezug auf die Unterschiede in den errechneten Kosten-Effektivitätsverhältnissen. Bei Johannesson et al. (1997) ist die Behandlung von Frauen mit einem ungünstigeren Kosten-Effektivitätsverhältnis verbunden als die Statinbehandlung von Männern und zwar sowohl, wenn nur direkte Kosten in die Berechnung einfließen, als auch bei der Berechnung von direkten und indirekten Kosten. Worauf diese Unterschiede zurückzuführen sind, geht aus den Studien nur indirekt hervor. Die Studie zeigt, dass einerseits die Nettokosten bei Frauen höher sind. Grund dafür sind die etwas höheren jährlichen Behandlungskosten (für die keine Erklärung erfolgt) bei gleichzeitig nachweislich geringeren Einsparungsmöglichkeiten. Zudem sind die errechneten Werte für die gewonnenen Lebensjahre bei Frauen deutlich niedriger. Möglicherweise lässt sich der Unterschied damit erklären, dass die den Berechnungen zugrunde liegende 4S-Studie zwar sowohl bei Frauen als auch bei Männern eine signifikant geringere Morbidität nachweist, bei der weiblichen Mortalitätsrate allerdings keine signifikante Verringerung nachgewiesen werden

**12 Studien beschränken sich auf Beschreibung der Ergebnisse ohne Bewertung**

**Einspareffekte durch vermiedene Krankheitsereignisse nachgewiesen, aber Mehrkosten werden nicht zur Gänze kompensiert**

**Mehrkosten und Einsparungen betreffen unterschiedliche Kostenträger**

**möglicherweise Kostenverschiebung innerhalb der Sozialversicherungsträger**

**geschlechtsspezifische IKEVs sind widersprüchlich: teilweise deutlich ungünstigere Ergebnisse bei Frauen, teilweise kaum Unterschiede zwischen Männern und Frauen**

**Humankapitalmethode problematisch**

konnte (Simvastatin Survival Study Group 1994). Werden nicht nur die direkten, sondern auch die indirekten Kosten (Produktivitätskosten) berücksichtigt, ergibt sich bei Frauen im Vergleich zu Männern ein bis zu vierfach höheres IKEV (Johannesson et al. 1997). Die Berechnung lässt einige Fragen offen: Die Autoren berichten zwar, dass sie die Produktivitätskosten auf Basis eines durchschnittlichen Jahreseinkommens einer vollzeitbeschäftigten Person berechnen, es geht aus der Beschreibung jedoch nicht hervor, ob sie für die Berechnung die geschlechtsspezifische Erwerbsquote oder eine durchschnittliche Erwerbsquote heranziehen. Im ersteren Fall wären die Unterschiede im Endergebnis unter anderem durch die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Erwerbsquote bedingt und nicht nur durch geschlechtsspezifische epidemiologische Unterschiede. Bei den Ergebnissen ist daher eine vorsichtige Interpretation angebracht. Insgesamt liegen auch die höchsten Kosten-Effektivitäts-Raten unterhalb des als akzeptiert definierten Grenzwertes, sodass keine geschlechtsspezifischen Behandlungsempfehlungen daraus resultierten. Im Gegensatz zu dieser Studie stellen Ward et al. (2005) keinen geschlechtsspezifischen Unterschied in den IKNVs fest.

**mit Ausnahme über  
85-Jähriger zeigen  
höhere Altersgruppen  
tendenziell günstigere  
Ergebnisse**

Hinsichtlich der Unterschiede in den Altersgruppen zeigt sich bei Johannesson et al. (1997) bei einer ausschließlichen Berücksichtigung von direkten Kosten ein mit dem Alter sinkendes also günstigeres Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. Mit marginaler Abweichung dieses Musters jedoch mit ähnlichem Gesamtergebnis errechnen Ward et al. (2005) für alle Altersgruppen außer für jene der über 85-Jährigen eine 100 %ige Wahrscheinlichkeit für Kosten-Effektivität unter der Annahme eines Grenzwertes zur Zahlungsbereitschaft von £ 20.000. Die gesamtwirtschaftliche Darstellung mit der Integration der indirekten Kosten führt allerdings zu einem umgekehrten Ergebnis: die Kosten-Effektivität sinkt mit zunehmenden Alter. Wie Jönsson (2001) anmerkt, ist dieses Ergebnis in erster Linie darauf zurückzuführen, dass die Anzahl der Erwerbstätigen mit ansteigender Altersgruppe abnimmt. Daher sind auch die potenziellen Einsparungen im Sinne von volkswirtschaftlichen Produktionsgewinnen niedriger und die Nettokosten bei älteren Menschen insgesamt höher. An diesen Beispielen zeigt sich nun auch konkret die unter 4.1. angeführte ethische bzw. Gerechtigkeitsproblematik. Die Berechnung der Produktivitätskosten ist nicht zuletzt in der wissenschaftlichen Methodendiskussion umstritten (Drummond et al. 2005).

**Ergebnisse sind nach  
Sensitivitätsanalysen  
robust**

Nach Durchführung der Sensitivitätsanalysen vergrößert sich durchaus die Schwankungsbreite der IKEVs, allerdings bleiben diese fast immer innerhalb des als ‚kosten-effektiv‘ definierten Rahmens. Ein relativ deutlicher Einfluss auf das Ergebnis wird den Statinpreisen zugeschrieben.

**Verteilungsfragen bleiben  
in der Ergebnisdiskussion  
unthematisiert**

Zu beobachten ist schließlich, dass kaum eine kritische Reflexion der Ergebnisse vor dem Hintergrund von Verteilungsfragen oder ethischen Aspekten, sowie eine Einbettung der Ergebnisse in einen breiteren gesundheitspolitischen Kontext statt findet. Wenn überhaupt, werden Verteilungswirkungen selektiv thematisiert. Jönsson (2001) merkt beispielsweise an, dass die Integration der indirekten Kosten in die Kalkulation der IKEVs bei älteren PatientInnen mit Gerechtigkeitsproblemen verbunden ist. Obwohl die Problematik dieselbe ist, unterlässt er diesen Hinweis, wenn er die geschlechtsspezifischen Ergebnisse präsentiert.

### 4.5.3 Tabellarische Zusammenfassung der Studienergebnisse

Siehe Tabelle 4.5-8 bis Tabelle 4.5-21 auf den Seiten 35 bis 48.

Tabelle 4.5-8: Datenextraktion – Methodologische Aspekte/1 (k. A. = keine Angabe)

Studienform	Retrospektive Sekundärstudie	Retrospektive Sekundärstudie	Retrospektive Primärstudie	Retrospektive Sekundärstudie	Retrospektive Sekundärstudie
Verfasser (Jahr)	Berger et al. (1997)	Obermann et al. (1997)	Troche et al. (1998)	Szucs (1998)	Hinzpeter et al. (1999)
Evaluationstyp	CEA	CEA	CEA	CEA	CEA
Land	Deutschland	Deutschland	Deutschland	Deutschland	Deutschland
Perspektive	Gesetzl. KV	Gesetzl. KV	k. A.	Gesetzliche KV	Sozialversicherung
Untersuchte Intervention	Pravastatin (3 Jahre)	Simvastatin (5,4 Jahre)	Simvastatin (5,4 Jahre)	Pravastatin (5 Jahre)	Statine
Komparator(en)	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo
Studienpopulation	Patienten mit manifester KHK und Schlaganfallgefährdung; 77 % bzw. 85 % männl.	Patienten mit manifester KHK (81 % männl.), 35-70 Jahre; Chol 5,5-8 mmol/l	Patienten mit manifester KHK (81 % männl.), 35-70 Jahre; Chol 5,5-9 mmol/l	Pat. mit manifest. KHK u. durchschnittl. Chol.werten; 86 % männl.,	Pat. 45-64 Jahre mit Gesamtschol.>240 mg.dl-l
Quelle für klinische Daten	PLAC-I und II, PLAC Metaanalyse	4S-Studie	4S-Studie	CARE-Studie	k. A.
Inkludierte Kosten	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• Myokardinfarkt*</li> <li>• Schlaganfall*</li> </ul> * aus Sekundärquelle (inkludiert stationäre, ambulante und Rehabkosten)	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• ambulante Behandlung</li> <li>• Labordiagnostik</li> <li>• Hospitalisation (DRG-Basis)</li> </ul>	k. A.	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• Myokardinfarkt*</li> <li>• Schlaganfall*</li> <li>• Bypass</li> <li>• PTCA</li> </ul> * aus Sekundärquelle (inkludiert stationäre, ambulante und Rehabkosten)	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• stationäre Interventionen (Angiographie ...)</li> <li>• niedergelass. Versrg.</li> <li>• Rehab</li> </ul> Indirekte K. für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beitragsentfall</li> <li>• Rentenversichrg.</li> </ul>
Jahr für Kostendaten/ verwendete Währung	k. A./DM	k. A./DM	k. A./DM	k. A./DM	1996?/US\$
Verwendeter Outcome Parameter	LYS	LYS	LYS	LYS	LYS
Diskontierungsrate	k. A.	5 % Kosten + Nutzen	k. A.	3 %, 5 %, 7 %	4 % (nur Kosten)
Zeithorizont	3 Jahre	Lebenszeit	k. A.	5 Jahre	Lebenszeit
Variablen in Sensitivitätsanalyse	Medikationskosten; Kosten MI; Kosten Schlaganfall	Effektivität; Diskontierungsrate; Kostendaten	k. A.	Medikationskosten; Behandlungskosten; Lebenserwartung; Tagestherapiekosten; Dosierung; Diskontierungsraten	k. A.
Untergruppen	Nein	Nein	Nein	Patienten ab 60	Nein
Einstufung der Studienqualität	(+)/–	+/-	– (Studie fokussiert auf Primärpräev.)	(+)/–	– (Studie differenziert nicht zw. Primär- u.Sekundärpräev.)
Finanzierung/Unterstützung	k. A. (Universitäre Forschung)	Merck Sharp & Dome	k. A. (Universitäre Forschung)	k. A. (Universitäre Forschung)	Bayer Vital GmbH

Tabelle 4.5-9: Datenextraktion – Ergebnisse/1 (n. r. = nicht relevant)

Verfasser (Jahr)	Berger et al. (1997)	Obermann et al. (1997)	Troche et al. (1998)	Szucs (1998)	Hinzpeter et al. (1999)
Land	Deutschland	Deutschland	Deutschland	Deutschland	Deutschland
Ergebnisse Basisszenario					
Einsparung intramural ja/nein	Ja (stationär, ambulant, Rehab)	Ja	k. A.	ja	ja
Gesamtkosten Interventionsgruppe	8.128 DM/Patient in 3 Jahren	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Davon zusätzliche Kosten	6.920 DM/Patient in 3 Jahren	6.940 DM/Patient (5 % diskontiert)	k. A.	11,97 Mio DM/1000 Patienten	22,59 Mrd\$/9,25 Mio Personen
Einsparung monetär	2.500 DM/Patient in 3 Jahren	2.491 DM/Patient	k. A.	2,43 bzw. 3,79 Mio DM/1.000 Patienten	2,45 Mrd \$/9,25 Mio Personen
Zusätzliche Kosten netto	4.400 DM/Patient in 3 Jahren	4.449 DM/Patient	k. A.	9,54 Mio DM/1000 Patienten (Gesamtkollektiv); 8,18 Mio DM/1000 (über 60-Jährige)	Min. 11,02 Mrd \$ – max. 30,14 Mrd \$/9,25 Mio Personen
Einsparungspotenzial prozentuell	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Ergebnis Outcome	+ 0,28 Jahre	+ 0,24 Jahre (5 % diskontiert)	k. A.	216 bzw. 358 LYS/1000 Patienten	k. A.
IKER; IKNV	16.000 DM/LYS (undiskontiert)	18.538 DM/LYS (diskontiert)	10.000-25.000 DM/LYS	44.000 DM/LYS bzw. 23.000 DM/LYS (über 60-Jährige) (undiskontiert)	40.800 \$ bis 74.700 \$/LYS
Ergebnis Sensitivitätsanalyse	KE bleibt im Rahmen der KE vergleichbarer Interventionen	9.340 DM/YLS bis DM 29.374/YLS	k. A.	Medikationspreis, geschätzte Lebenserwartung und Einsparung haben größten Einfluss auf Ergebnis	n. r.
Resümee der AutorInnen	KE gegeben, bei Berücksichtigung indirekter Kosten sogar verbessertes Ergebnis zu erwarten	KE mit anderen akzeptierten Maßnahmen vergleichbar.	k. A. für Sekundärprävention	KE besser als bei weniger umstrittenen Maßnahmen; bei Berücksichtigung aller Kosten dürfte KE verbessert werden	Therapie führt zu Nettobelastung für Sozialversicherung; für KV alleine dürfte geringere Nettobelastung zu erwarten sein

Tabelle 4.5-10: Datenextraktion – Methodologische Aspekte/2

Studienform	Retrospektive Sekundärstudie	Retrospektive Sekundärstudie	Prospektive Studie	Prospektive Studie	Prospektive Studie
Verfasser (Jahr)	Szucs et al. (2000a)	Klever-Deichert et al. (2000)	Jönsson et al. (1996)	Johannesson et al. (1997)	Jönsson et al. (1999)
Evaluationstyp	CEA	CBA	CEA	CEA/Markov Model	CEA
Land	Deutschland	Deutschland	Schweden	Schweden	Schweden, EU
Perspektive	Kostenträger des Gesundheitswesens	Gesetzl. SV	k. A.	Gesellschaft	k. A.
Untersuchte Intervention	Pravastatin (6 Jahre)	Statine	Simvastatin (5,4 Jahre)	Simvastatin (5,4 Jahre)	Simvastatin (5,5 Jahre)
Komparator(en)	Plazebo	n. r.	Plazebo	Plazebo	Plazebo
Studienpopulation	Patienten mit manifester KHK (Myokardinfarkt oder inst. AP); Chol 155-270 mg/dl (83 % männl.)	Patienten mit manifester KHK; 45-64-jährig;	Patienten mit manifester KHK (81 % männl.), 35-70 Jahre; Chol 5,5-8 mmol/l	Patienten mit manifester KHK (81 % männl.), 35-70 Jahre; Chol 5,5-8 mmol/l	Patienten mit Diabetes und manifester KHK (MI, AP) (82 % männl.) versus ohne Diabetes
Quelle für klinische Daten	LIPID-Studie	4S-Studie, LIPID Studie, CARE	4S-Studie	4S-Studie	4S-Studie
Inkludierte Kosten	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• Myokardinfarkt*</li> <li>• Schlaganfall*</li> <li>• Bypass</li> <li>• PTCA</li> </ul> * aus Sekundär-quelle (inkludiert stationäre, ambulante u. Rehabkosten)	Direkte Kosten <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• KHK (unklare Angabe)</li> </ul> Indirekte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beitragsverluste</li> <li>• Rentenansprüche</li> <li>• Lohnersatzleistg.</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• stationäre Intervention</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• stationäre Interventionen</li> </ul> Indirekte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produktionsverlust</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• stationäre Intervention</li> </ul>
Jahr f. Kostendaten/verwendete Währung	k. A./DM	Statine: 1999, ansonsten k. A./DM	1995/SEK + £	Schwedische Preise 1995; konvertiert in US\$ (1\$=7.3 SEK)	1995-1997/SEK und €
Verwendeter Outcome Parameter	LYS	Vermiedene Kosten	LYS	LYS	LYS
Diskontierungsrate	Undiskontiert + 3 % diskontiert	5 %	5 %	5 %	3 %
Zeithorizont	6 Jahre	5-10 Jahre	Lebenszeit	Lebenszeit	Lebenszeit
Variablen in Sensitivitätsanalyse	Medikationskosten; Sonstige Behandlungskost.	Wirkungseintritt; Statinpreis; Interventionsdauer; Anteil Zweitereignisse; Höhe Kosten KHK	Lebenserwartung, Model zur Kalkulation der Lebenserwartung, zusätzliche Kosten, Discount Rate	Alter; CI der RR; Mortalitätsrisiko; Kosten der zusätzlichen Lebensjahre; Medikationskosten; Lebensqualität	Probabilistisch; univariat: Lebenserwartung
Untergruppen	Nein	Nein	Nein	Geschlecht, Alter, Chol-level Einsparung bei Altersgruppe 35 J.	Diabetes Untergruppen
Einstufung der Studienqualität	+–	(+)–	+/(–)	+/(–)	+/(–)
Finanzierung/Unterstützung	k. A. (Universitäre Forschung)	k. A.	Durchführung Datenanalyse u. Erhebung ök. Daten: Merck & Co	Merck & Co	k. A. Zweitautor: Merck

Tabelle 4.5-11: Datenextraktion – Ergebnisse/2

Verfasser (Jahr)	Szucs et al. (2000a)	Klever-Deichert et al. (2000)	Jönsson et al. (1996)	Johannesson et al. (1997)	Jönsson et al. (1999)
Land	Deutschland	Deutschland	Schweden	Schweden	Schweden, EU
<b>Ergebnisse Basisszenario</b>					
Einsparung intramural ja/nein	Ja	k. A.	Ja	ja	Ja
Gesamtkosten Interventionsgruppe	k. A.	k. A.	36,2 Mio. SEK für gesamte Studienpop.	k. A.	37.684 bis 42.975 SEK (je nach Diabetes-kategorie)
Davon zusätzliche Kosten	10,2 Mio DM/ 1.000 Patienten	3,5 Mrd DM/40.000 Patienten	21.100 SEK/Patient	(Männer/Frauen, 59 Jahre): 2.242 \$/2.410 \$ für 5 Jahre/Patient	21.246 bis 22.293 SEK
Einsparung monetär	1,8 Mio DM/ 1.000 Patienten	0,88 Mrd DM/ 400.000 Patienten	7.560 SEK/Patient	Direkte Kosten (Männer/Frauen): 718 \$/725 \$/Patient Dir.+Indirekte Kost (Männer/Frauen): 1.783/1.601 \$/Patient	6.615 bis 16.612 SEK
Zusätzliche Kosten netto	8,4 Mio DM/ 1.000 Patienten	2,62 Mrd DM/400.000 Patienten	13.540 SEK/Patient	Direkte Kosten (Männer/Frauen): 1.524 \$/1.685 \$ Dir.+Indir. (Männer/Frauen): 459 \$/809 \$	5.122 bis 13.948 SEK
Einsparungspo-tenzial prozentuell	k. A.	25 % der Präventionskosten aus Einsparung getragen	32 %	k. A.	37,4 % bis 76,4 %
Ergebnis Outcome	+ 405 Jahre/ 1.000 Patienten	n. r.	0,24 LYS (5 %disk.)/Patient	0,28 (Männer) 0,16 (Frauen)	0,170 bis 0,488 LYS
IKEV; IKNV	20.674 DM/LYS (undiskontiert)	n. r.	56.400 SEK/LYS	Dir: Männer/Frauen: 5.400 \$/10.500 \$/YLS Dir.+Indir. Männer/Frauen: 1.600 \$/5.100 \$/YLS	€ 1.554 bis 7.345/LYS (14.415 bis 68.150 SEK)
Ergebnis Sensitivitätsanalyse	Wesentlicher Einflussfaktor: Medikationskosten	Kosten KHK, Statinpreise und Statin-therapie beeinflussen KE erheblich; Nettopräventionskosten: min. 1,08 Mrd DM (5 Jahreshorizont) – max. 3,47 Mrd DM/400.000 Patienten (10-Jahreshoriz., max. Statinpreise)	36.000-76.000 SEK/LYS	Von Nettoeinsparung in Gruppe ‚männlich, direkte + ind. Kosten, Morbiditätskosten +50 %‘ bis zu 21.800/LYS in Gruppe, Frauen, nur dir. Kosten‘	75 % bis 98 %ige Wahrscheinlichkeit, dass KE-Verhältnis unter SEK 200.000 liegt; kein Einfluss auf Endergebnis durch variierende Lebenserwartung
Resümee der AutorInnen	Lipidsenkung mit Pravastatin im Bereich günstiger KE	Statintherapie führt zu Nettobelastung für Sozialvers.	Kosteneffektivität innerhalb des allg. akzeptierten Bereichs	Alle KE-Verhältnisse bewegen sich innerhalb akzeptierter Bereiche für alle untersuchten Altersgruppen und beide Geschlechter	KE-Verhältnis der Diabetes-patienten mit KHK ist günstiger als der ‚nicht-Diabetiker‘; auch für andere Länder ist KE-Verhältnis vergleichsweise günstig



Tabelle 4.5-12: Datenextraktion – Methodologische Aspekte/3

Studienform	Retrospektive Sekundärstudie	Retrospektive Sekundärstudie	Retrospektive Sekundärstudie	Retrospektive Sekundärstudie	Retrospektive Sekundärstudie
Verfasser (Jahr)	Pharoah/Hollingworth (1996)	Cleland/Walker (1998)	Pickin et al. (1999)	Ebrahim et al. (1999)	MacLaine/Patel (2001)
Evaluationstyp	CEA	CEA	CEA	CEA	CEA, Entscheidungsbaum-Analyse
Land	UK	UK	UK	UK	UK
Perspektive	Health Authority	k. A.	UK NHS	UK NHS	UK NHS
Untersuchte Intervention	Simvastatin (5,4 Jahre)	Statintherapie in Kombination mit Standardtherapie + Aspirin	Simvastatin (Lebenszeit)	Simvastatin, Pravastatin (Lebenszeit)	Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Simvastatin
Komparator(en)	Plazebo	nur Standardtherapie + Aspirin	Plazebo	Plazebo	Keine Intervention; Statin mit niedrigsten Kosten
Studienpopulation	Patienten mit unterschiedl. Risiko für KVK	Kohorte von 100 aus einer durchschnittl. Population von Meta-Analyse	Patienten mit manifester KHK (AP oder MI) und/oder KHK-Risiko von 4,5 %/Jahr	Aus diversen klin. Trials	Patienten mit manifester KHK und Hyperlipidämie
Quelle für klinische Daten	4S-Studie	Diverse klinische Studien	4S-Studie	Metaanalyse diverser klin. Trials	Neil et al. (1999), Hilleman et al. (1999), Ose et al. (1998), Stein et al. (1999)
Inkludierte Kosten	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• stationäre Interventionen</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• Stationäre Intervention</li> <li>• Follow-up</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• Stationäre Intervention</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• Krankenpflege-personal (Dietanleitung)</li> <li>• Stationäre Intervention</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung im niedergel. Bereich (GP, nurse, Medikation, Labordiagnostik)</li> </ul>
Jahr f. Kostendaten/ verwendete Währung	k. A./£	k. A./£	1991 (erhöht um 28 %) Angabe nur für stationäre Intervention/£	1997/£	k. A./£
Verwendeter Outcome Parameter	LYS	LYS und QALYs	LYS	LYS	Cholesterol-Level von 3 mmol/l
Diskontierungsrate	5 %	6 %	6 %	6 %	k. A.
Zeithorizont	10 Jahre	5 und 10 Jahre	Lebenszeit	Lebenszeit	1 Jahr
Variablen in Sensitivitätsanalyse	Discount Rate, manifeste KHK ja/nein, Effektivität der Behandlung	k. A.	Dauer der Statintherapie; Diskontierungsrate; Kosten für stationäre Intervention; Statinkosten	k. A.	Prozent der LDL-Reduktion, Arztkosten, Frequenz der Arztbesuche, Drop-out Rate, Basis LDL-Level
Untergruppen	Geschlecht, Alter, Vorerkrankung	Unterschiedliche Krankheitstypen	div. Risikogruppen	Nein	Nein
Einstufung der Studienqualität	+/(–)	(+)/(–)	+/(–)	(+)/(–)	(+)/(–)
Finanzierung/Unterstützung	Öffentlich	k. A. (Universitäre Forschung)	k. A. (Universitäre Forschung)	HTA Report, keine Interessenskonflikte deklariert	k. A. (Industriestudie von Pfizer)

Tabelle 4.5-13: Datenextraktion – Ergebnisse/3

Verfasser (Jahr)	Pharoah/Hollingworth (1996)	Cleland/Walker (1998)	Pickin et al. (1999)	Ebrahim et al. (1999)	MacLaine/Patel (2001)
Land	UK	UK	UK	UK	UK
<b>Ergebnisse Basisszenario</b>					
Einsparung intramural ja/nein	k. A.	k. A.	Ja	Ja	n. r.
Gesamtkosten Interventionsgruppe	£ 14,1 Mio. für Gesamtpop.; £ 103.000/Patient	£ 836.263/100 Patienten nach 10 Jahren	k. A.	k. A.	Pro Patient in 1 Jahr: Pravastatin: £ 4.296 Simvastatin: £ 4.086 Atorvastatin: £ 3.721 Fluvastatin: £ 3.382 Cerivastatin: £ 3.272
Davon zusätzliche Kosten	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. r.
Einsparung monetär	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. r.
Zusätzliche Kosten netto	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. r.
Einsparungspotenzial prozentuell	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	n. r.
Ergebnis Outcome	442 LYS/Kohorte v. 1000	16 QALYs für 100 Patienten nach 5 Jahren, 29 QALYs für 100 Patienten nach 10 Jahren	k. A.	k. A.	% erzielter LDL-Level Atorvastatin: 99 % Simvastatin: 97,5 % Cerivastatin: 67,1 % Fluvastatin: 42,2 % Pravastatin: 36,4 %
IKER; IKNV	£ 32.000/LYS	£ 21.388/LYS oder £ 14.500/ QALY bei 5-Jahresperspektive, £ 4.785/LYS oder £ 7.383/QALY bei 10-Jahresperspektive	£ 4.300/LYS (Netto- kosten) bis £ 5.100/ LYS (Bruttokosten)	£ 2.188/LYS (low-cost statin, netto) – £ 9.318/LYS (high-cost statin, brutto)	£/erreichter LDL-Level: Atorvastatin: 383 Cerivastatin: 501 Fluvastatin: 820 Pravastatin: 1.213 Simvastatin: 431
Ergebnis Sensitivitätsanalyse	£ 6.000/LYS für Männer, 55-64 jährig + MI, Chol. > 7,2mmol/l bis £ 361.000/LYS für Frauen, 45- 54 jährig, AP, Chol. 5,5-6mmol/l	k. A.	£ 3.200/LYS (undiskontiert), £ 8.200/LYS (5 Jahre Behandlung), £ 7.400/LYS (Pravastatin)	k. A.	Keine Veränderung der zentralen Ergebnisse
Resümee der AutorInnen	Therapieempfehlung nur für Patientengruppen mit größter KE	Bei einem KE-Grenzwert von £ 10.000 Zusatz von Simvastatin zu Standardtherapie kosteneffektiv	Empfehlung v. Statintherapie in Sekundärprävention	KE-Verhältnis in vertretbarem Bereich, aber höher als für andere Chol-sen- kende Maßnahmen (z. B. Life Style); Statine nur zusätzlich zu anderen Interventionen	Atorvastatin ist nicht kostengünstigstes, jedoch kosten- effektivstes Statin

Tabelle 4.5-14: Datenextraktion – Methodologische Aspekte/4

Studienform	Prospektive Studie	Retrospektive Sekundärstudie	Retrospektive Sekundärstudie	Retrospektive Sekundärstudie	Retrospektive Sekundärstudie
Verfasser (Jahr)	Heart Protection Study Group (2005)	Ward et al. (2005)	Barry/Heery (2002)	Szucs et al. (1997)	Szucs et al. (2000b)
Evaluationstyp	CEA	CUA/Markov Modell	CEA/Markov	Kostenstudie	CEA
Land	UK	UK	Irland	Schweiz	Schweiz
Perspektive	k. A.	UK NHS	k. A.	Stationärer Sektor Schweiz	Kostenträger im Schweizer Gesundheitssystem
Untersuchte Intervention	Simvastatin (5 Jahre)	Statintherapie	Simvastatin (für 5,4 Jahre)	Simvastatin	Pravastatin (für 6 Jahre)
Komparator(en)	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo
Studienpopulation	Erwachsene mit KVK oder Diabetes	Kohorte von 1.000 Patienten mit manifester KHK zwischen 45 und 85 Jahren	Patienten mit manifester KHK (81 % männl.), 35-70 Jahre, Chol. 5-5,8 mmol/l	Patienten mit manifester KHK (81 % männl.), 35-70 Jahre; Chol 5,5-8 mmol/l	Patienten mit manifester KHK (MI oder inst. AP); Chol 155-270 mg/dl (83 % männl.)
Quelle für klinische Daten	MRC/BHF Heart Protection Study	Meta-Analyse diverser klinischer Studien	4S-Studie	4S-Studie	LIPID-Studie
Inkludierte Kosten	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• stationäre Intervention</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• niedergelassener Bereich</li> <li>• Stationäre Intervention</li> <li>• Diagnostik</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statintherapie</li> <li>• Diagnostik</li> <li>• Niedergelassener Bereich</li> <li>• Stationäre Intervention</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• stationäre Intervention</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• stationäre Interventionen (MI, Schlaganfall, CABAG, PCI)</li> </ul>
Jahr f. Kostendaten/ verwendete Währung	2001/£	2004/£	Statine: k. A.; ansonsten: 1999 mit CPI angepasst auf 2001	k. A./SF	k. A./SF
Verwendeter Outcome Parameter	Vermiedene Vaskuläre Events	QALYs	QALY, LYS	n. r.	LYS
Diskontierungsrate	3,5 %	6 % für Kosten, 1,5 % für Outcome	5 %	5 %	3 %
Zeithorizont	5 Jahre	Lebenszeit	Lebenszeit	1.915 Tage (4,2 Jahre)	6 Jahre
Variablen in Sensitivitätsanalyse	Statinpreis, Risiko für kardio-vaskuläre Events	Probabilistisch; univariat: Zeithorizont, Diskontierungsrate; (Statin)kosten; Compliance, RR, Nutzwert,	Statinpreise, Diskontierungsrate; Alters- und Geschlechtsszenarien	k. A.	Medikationskosten, Behandlungskosten, Lebenserwartung
Untergruppen	Ja	Geschlecht, Diabetiker, Ethnien, familiäre Hypercholesteriepatienten	Alter, Geschlecht	Nein	Nein
Einstufung der Studienqualität	+/-	+	-/(+)	(+)/-	(+)/-
Finanzierung/Unterstützung	Merck & Co, Roche	Öffentlich	k. A.	k. A. (Universitäre Forschung)	k. A. (Universitäre Forschung)

Tabelle 4.5-15: Datenextraktion – Ergebnisse/4 (k = in 1.000 £)

Verfasser (Jahr)	Heart Protection Study Group (2005)	Ward et al. (2005)	Barry/Heery (2002)	Szucs et al. (1997)	Szucs et al. (2000b)
Land	UK	UK	Irland	Schweiz	Schweiz
Ergebnisse Basisszenario					
Einsparung intramural ja/nein	Ja	k. A.	k. A.	Ja	Ja
Gesamtkosten Interventionsgruppe	k. A.	k. A.	k. A.	SF14.789/Patient	k. A.
Davon zusätzliche Kosten	£ 1.497/Patient in 5 Jahren	k. A.	k. A.	SF5.893/Patient	SF4,9 Mio für 1000 Patienten in 6 Jahren
Einsparung monetär	£ 847/Patient (hohes Risiko) -£ 264/Patient (niedriges Risiko) in 5 Jahren	k. A.	k. A.	SF3.700/Patient	SF1,3 Mio
Zusätzliche Kosten netto	k. A.	£ 1,6 k (Männer, 85 Jahre) bis £ 5 k (Frauen, 45 Jahre)	k. A.	SF2.193/Patient	SF3,6 Mio für 1000 Patienten in 6 Jahren
Einsparungspotenzial prozentuell	22 % Reduktion stationärer Kosten	k. A.	k. A.	Reduktion der Spitalskosten um 30 %; 64 % der Tagestherapiekosten durch Einsparung eingespielt	k. A.
Ergebnis Outcome		103 QALYs (Männer, 85 Jahre) bis 493 QALYs (Frauen, 45 Jahre) (jeweils 1.000 Patienten)	k. A.	n. r.	430 LYS/1000
IKEV; IKNV	£ 11.600/vermiedenem vask. Event	£ 10.000 bis £ 15.700/QALY (kaum geschlechtsspez. Unterschiede, in höheren Altersgruppen zunächst sinkende, dann steigende Rate)	€ 1.172 (Atorvastatin) bis € 3.900/QALY (Pravastatin); € 937 (Atorvastatin) bis € 3.120/LYS (Pravastatin)	n. r.	SF6.985/LYS (disk.)
Ergebnis Sensitivitätsanalyse	£ 4.500/vermied. Event bei 42 %igem 5-Jahres Risiko bis £ 31.100/vermied. Event bei 12 %igem 5-Jahres Risiko	Größter Einfluss auf Ergebnis: Statinkosten, Zeithorizont und Diskontierungsrate; Bei threshold von £ 20.000 100 %ige Wahrscheinlichkeit für KE außer Altersgruppe 85	Statinpreis hat größten Einfluss auf Ergebnis; Bessere KE bei älteren und männlichen Patienten	k. A.	Medikationspreis ist wesentlicher Einflussfaktor auf CER
Resümee der AutorInnen	Kosteneffektivität hängt ab vom Erkrankungsrisiko; Statinpreis beeinflusst KE maßgeblich	Bei angenommenen Grenzwert von £ 20.000/QALY ist Statintherapie in der Sekundärprävention kosteneffektiv	In Sekundärprävention KE bei allen Statinen gegeben; bestes Ergebnis für Atorvastatin	Sekundärprävention mit Statinen medizinisch-ökonomisch sinnvoll	Lipidsenkung mit Pravastatin bewegt sich im Bereich einer günstigen KE

Tabelle 4.5-16: Datenextraktion – Methodologische Aspekte/5

Studienform	Retrospektive Sekundärstudie	Retrospektive Sekundärstudie	Retrospektive Sekundärstudie	Retrospektive Sekundärstudie	Retrospektive Sekundärstudie
Verfasser (Jahr)	Benzer et al. (2002)	Van Hout/Simons (2001)	Muls et al. (1998)	Attanasio et al. (2001)	Ashraf et al. (1996)
Evaluationstyp	CEA	CEA	CEA, Markov Model	CMA	CEA/Markov/Entscheidungsbaum
Land	Österreich	Niederlande	Belgien	Europäische Länder	USA
Perspektive	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Gesamtgesellschaftlich
Untersuchte Intervention	Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin	Simvastatin, Pravastatin (Lebenszeit)	Pravastatin (3 Jahre)	Atorvastatin	Pravastatin für drei Jahre
Komparator(en)	Keine Intervention	Plazebo	Plazebo	Simvastatin	Plazebo
Studienpopulation	Diverse (siehe Quellen f. klin. Studie)	Für Sekundärprävalenz: Patienten mit manifester KHK	Männliche 60-jährige Patienten mit manifester KHK	Patienten mit manifester KHK und/oder PVD	Männliche Patienten mit manifester koronarer Herzkrankung
Quelle für klinische Daten	4S-, CARE-, LIPID-, WOSCOPS-, AFCAPS/TexCAPS-Studie (Sekundär- und Primärprävalenz)	4S-, CARE-, LIPID-Studie	PLAC-I und PLAC-II-Studie	Smith et al. (1999)	PLAC I und II
Inkludierte Kosten	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• stationäre Intervention</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation (Statine + Sonstige)</li> <li>• stationäre Intervention</li> <li>• Arztkosten im niedergelassenen Bereich</li> <li>• zusätzliche Labordiagnostik</li> <li>• Rehabilitation</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• Stationäre Intervention</li> <li>• Follow up</li> <li>• Diagnostik</li> </ul>
Jahr f. Kostendaten/ verwendete Währung	k. A. (2002?)/€	k. A./€	1995/BEF + US\$ (1 US \$=29.59 BEF)	k. A./europäische Währungen	1995/\$
Verwendeter Outcome Parameter	Vermiedene Events (MI, Tod)	LYS, Event-freie Jahre	LYS	Cholesterol-Level	LYS
Diskontierungsrate	k. A.	5 %	5 %	k. A.	5 %
Zeithorizont	1 Jahr	Lebenszeit	10 Jahre	k. A.	10 Jahre
Variablen in Sensitivitätsanalyse	Nicht durchgeführt	Behandlungsdauer, Kosten, Effektivität	Stationäre Kosten, Statinkosten, Dauer der Statintherapie	k. A.	Hospitalisierungskosten; Effektivitätsparameter; (insb. jährl. post-MI CVD Mortalitätsrate) Dauer der Statintherapie
Untergruppen	Verschiedene Risikogruppen	Geschlecht, Alter	Nein	Nein	Nein
Einstufung der Studienqualität	–	+/(–)	+/(–)	–	+
Finanzierung/ Unterstützung	k. A. (Universitäre Forschung)	k. A. (Universitäre Forschung)	Bristol-Myers Squibb	Merck & Co; Parke-Davis Pharmaceutical Research	Bristol-Myers Squibb

Tabelle 4.5-17: Datenextraktion – Ergebnisse/5

Verfasser (Jahr)	Benzer et al. (2002)	Van Hout/Simons (2001)	Muls et al. (1998)	Attanasio et al. (2001)	Ashraf et al. (1996)
Land	Österreich	Niederlande	Belgien	Europäische Länder	USA
Ergebnisse Basisszenario					
Einsparung intramural ja/nein	n. r.	Ja	k. A.	n. r.	Ja
Gesamtkosten Interventionsgruppe	k. A.	€ 27.247 (4S), € 20.053 (CARE), € 17.066 (LIPID)	k. A.	12.244 ATS/Jahr für Atorvastatin für österr. Studienpop.	
Davon zusätzliche Kosten	n. r.	€ 8.850 (4S), € 5.214 (CARE), € 5.490 (LIPID)	k. A.	ATS 2.435 (= ATS 8.809/Jahr für Simvastatin)	
Einsparung monetär	n. r.	k. A.	22 Mio. BEF für Gesamtkohorte in 10 Jahren	k. A.	
Zusätzliche Kosten netto	n. r.	k. A.	k. A.	n. r.	
Einsparungspotenzial prozentuell	n. r.	k. A.	k. A.	n. r.	
Ergebnis Outcome	k. A.	k. A.	114,63 bis 213,38 LYS/1000 in 10 Jahren	n. r.	0,11 bis 0,21 LYS/Patient (je nach Anzahl der Risikofaktoren)
IKER; IKNV	€ 45.550 (Simvastatin) bis € 177.051/vermiedenen Event (Lovastatin)	€ 6.695 (4S), € 9.970 (CARE), € 8.028 (LIPID)/LYS; € 3.650, € 3.775, € 8.028/gewonnenes eventfreies Jahr	720.794 BEF/LYS-392.765 BEF/LYS (abhängig von Anzahl der Risikofaktoren)	n. r.	\$ 7.124 bis 12.665/LYS
Ergebnis Sensitivitätsanalyse	n. r.	Kosten und Effektivität haben größten Einfluss auf CEA	Statinkosten +/- 10 % -> Erhöhung der CER um 12 %; Verlängerung Therapiedauer -> Verringerung CER um 17-20 %	n. r.	Stärkster Einflussfaktor ist jährlich post-MI CVD Mortalitätsrate (Senkung der Rate von 3,4 auf 2 % erhöht CE-Rate auf \$20.101/LYS
Resümee der AutorInnen	Lipidsenkung mit Statinen ist essentiell in Sekundärprävention	KE bei Hochrisikopatienten gegeben, aber hohe Budgetbelastung; andere Interventionen (z. B. Raucherprogramme) ebenfalls diskut.	Höhere KE bei längerer Therapiedauer, Einsatz von Pravastatin in Sekundärprävent. ist kosteneffektiv	Studie unterstützt Einsatz von Simvastatin verglichen mit Atorvastatin für Sekundärprävention	KE-Verhältnis günstiger als vergleichbare akzeptierte Maßnahmen

Tabelle 4.5-18: Datenextraktion – Methodologische Aspekte/6

Studienform	Prospektive Studie	Retrospektive Sekundärstudie	Retrospektive Primärstudie	Retrospektive Sekundärstudie	Retrospektive Primärstudie
Verfasser (Jahr)	Pedersen et al. (1996)	Elliott/Weir (1999)	Tsevat et al. (2001)	Russel et al. (2001)	Scuffham/Chaplin (2004)
Evaluationstyp	CMA [sic]	CEA/Markov	CUA/Markov	CEA/Markov	CEA/CUA/Markov
Land	USA	USA	USA	Kanada	UK
Perspektive	Kostenträger Krankenhausversorgung	k. A.	Gesamtgesellschaftlich	Kostenträger des kanadischen Gesundheitssystems	UK NHS
Untersuchte Intervention	Simvastatin (für 5,4 Jahre)	Simvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin	Pravastatin (für 6 Jahre)	Atorvastatin	Fluvastatin
Komparator(en)	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo, Simvastatin, Prava- statin, Fluvastatin, Lovastatin	Plazebo
Studienpopulation	Patienten mit manifester KHK (81 % männl.), 35-70 Jahre; Chol 5,5-8 mmol/l	Patienten mit KHK zwischen 60 und 85	Patienten nach MI mit durchschnittl. Cholesterin- Level (86 % Männer)	Patienten zwischen 45 und 65 mit manifester CAD	Patienten mit manifest. KHK nach PCI
Quelle für klinische Daten	4S-Studie	4S-Studie, Kellick et al. (1997)	CARE-Studie	?; CURVES Study	LIPS-Studie
Inkludierte Kosten	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statintherapie</li> <li>• Stationäre Intervention</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statintherapie</li> <li>• Stationäre Intervention</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation (Statine + andere)</li> <li>• stationäre Intervention</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statintherapie</li> <li>• Stationäre Interventionen</li> <li>• Follow-Up</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• stationäre Interventionen</li> <li>• Ambulante/niedergelassene und mobile Versorgung</li> </ul>
Jahr f. Kostendaten/ verwendete Währung	Statine: 1995, ansonsten k. A./US\$	Statine: 1999, ansonsten k. A./US\$	1996/US\$	1996 (Statine); 1997 (Kosten für Akutversorgung)/Kanadische \$	2002/£
Verwendeter Outcome Parameter	n. r.	LYS	QALY	LYS	QALY, LYS
Diskontierungsrate	5 %	3 %	3 %	5 %	6 %(Kosten), 1,5 % Outcome
Zeithorizont	5,4 Jahre	Lebenszeit	Lebenszeit	Lebenszeit	10 Jahre
Variablen in Sensitivitätsanalyse	k. A.	Alter, Statinkosten, MI- Kosten, Diskontierungsraten	Alle Annahmen und Modellparameter, insb. Spitalskosten	Statinpreis, Kosten für CAD, Complianceraten, Diskontierungsraten	Probabilistische Sensitivitätsanal. für Kosten-, Effektivitäts- und KE-Parameter; Medikations- kosten, Diskontierungsraten; Zeithorizont
Untergruppen	Nein	Nein	Geschlecht, LDL-Level, Alter	Geschlecht	Nein
Einstufung der Studienqualität	–	(+)/–	+/(-)	(+)/–	+
Finanzierung/Unterstützung	Merck	Parke-Davis Inc.	Bristol-Myers Squibb	Warner Lampert Company; Pfizer Inc.	Novartis Pharmaceuticals

Tabelle 4.5-19: Datenextraktion – Ergebnisse/6

Verfasser (Jahr)	Pedersen et al. (1996)	Elliott/Weir (1999)	Tsevat et al. (2001)	Russel et al. (2001)	Scuffham/Chaplin (2004)
Land	USA	USA	USA	Kanada	UK
Ergebnisse Basisszenario					
Einsparung intramural ja/nein	Ja	k. A.	Ja	k. A.	k. A.
Gesamtkosten Interventionsgruppe	k. A.	k. A.	\$53.177	k. A.	5.163 €/Patient für 10 Jahre
Davon zusätzliche Kosten	\$ 4.400/Patient (Statinkosten)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Einsparung monetär	\$ 3.872/Patient	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Zusätzliche Kosten netto	\$ 528/Patient	k. A.	\$10.954 bis \$ 12.571	k. A.	423 €/Patient
Einsparungspotenzial prozentuell	88 % der Statinkosten eingespart	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Ergebnis Outcome	n. r.	k. A.	0,35 QALYs	k. A.	0,092 QALYS
IKEV; IKNV	n. r.	\$ 5.421 (Atorvastatin) bis \$ 15.073/LYS (Lovastatin)	\$ 16.000 bis \$ 32.000/QALY	Vergleich mit Placebo: \$ 14.128 bis 27.857 LYS (Männer) \$ 18.217 bis 67.043 LYS (Frauen) Vergleich mit anderen Station: niedrigere Kosten und höhere Effektivität von Atorvastatin (Ausnahme Fluvastatin)	4.527 €/QALYS 4.352 €/LYS
Ergebnis Sensitivitätsanalyse	k. A.	\$ 4.784 (Eintrittsalter KHK 70) bis 18.480/LYS (Eintrittsalter KHK 40); höhere Ratio bei Annahme einer geringeren Risikoreduktion und höheren Statinkosten, allerdings gleich bleibende Rangordnung	Statinkosten beeinflussen Ergebnis; Kosten < \$ 146: Pravastatin ist dominant (niedrigere Kosten, höhere Effektivität als Placebo)	Statinkosten beeinflussen Ergebnis, aber nicht die Rangordnung	Größter Einfluss durch Zeithorizont, Wahrscheinlichkeit von MI, PCI, CABAG, post-PCI QALY, Diskontierungsrate
Resümee der AutorInnen	Erheblicher Kosten-Offset der Zusatzkosten gegeben	KE der unterschiedlichen Statine streut breit; Alter der Patienten bei KHK-Eintritt ist zentraler Einflussfaktor für KE	KE mit anderen akzeptierten Maßnahmen vergleichbar.	Anwendung von Atorvastatin erhöht KE in der Lipidsenker-Therapie	KE-Verhältnis bewegt sich innerhalb akzeptierter Bereiche für UK



Tabelle 4.5-20: Datenextraktion – Methodologische Aspekte/7

Studienform	Retrospektive Sekundärstudie	Retrospektive Sekundärstudie	Retrospektive Primärstudie	Retrospektive Primärstudie	Retrospektive Primärstudie
Verfasser (Jahr)	Delea et al. (2005)	Lange/Szucs (2004)	Olsson et al. (2004)	Gómez-Gerique et al. (2004)	Buller et al. (2003)
Evaluationstyp	CEA/CUA/Markov Modell	CEA	CEA	CEA	CEA
Land	USA	Deutschland	Schweden	Spanien	UK
Perspektive	US Gesundheitssystem	Krankenhausbetreiber	k. A.	Spanisches Gesundheitssystem	NHS
Untersuchte Intervention	Fluvastatin+ Dietberatung für 4 Jahre	Atorvastatin (16 Wochen)	Atorvastatin (16 Wochen)	Atorvastatin (16 Wochen)	Atorvastatin
Komparator(en)	Nur Dietberatung	Plazebo	Plazebo	Plazebo	Plazebo
Studienpopulation	Patienten nach erfolgreicher PCI	Pat. über 18 mit akutem Koronarsyndrom oder instabiler Angina	Pat. über 18 mit akutem Koronarsyndrom oder instabiler Angina	Pat. über 18 mit akutem Koronarsyndrom oder instabiler Angina	Pat. über 18 mit akutem Koronarsyndrom oder instabiler Angina
Quelle für klinische Daten	LIPS-Studie	MIRACL-Studie	MIRACL-Studie	MIRACL-Studie	MIRACL-Studie
Inkludierte Kosten	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• Stationäre Interventionen</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• stationäre Interventionen</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• stationäre Intervention</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• stationäre Intervention</li> <li>• Kontrolle bei niedergel. Arzt</li> <li>• zusätzliche Diagnostik</li> </ul>	Direkte Kosten für <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikation</li> <li>• stationäre Interventionen</li> </ul>
Jahr f. Kostendaten/ verwendete Währung	2002/\$	Statine: 2004; stationäre Kosten:2002/€	2001/SEK	2001 (bei Bedarf Inflationsrate 2,1 %)/€	2000/£
Verwendeter Outcome Parameter	LYS und QALYs	Vermiedenes Ereignis	Vermiedene Events	Vermiedener Event	Vermiedene Events
Diskontierungsrate	3 %	nein	k. A.	k. A.	k. A.
Zeithorizont	Lebenszeit	16 Wochen	16 Wochen	16 Wochen	16 Wochen
Variablen in Sensitivitätsanalyse	Probabilistisch; univariat: alle Parameter der LIPS-Studie	Medikationskosten; Behandlungskosten; Anzahl vermiedener Ereignisse	Event Raten, Kosten (Monte Carlo Simulation)	Event Raten, Kosten	Multivariat und univariat: alle klinischen und ökonomischen Parameter
Untergruppen	Diabetes, LDL-Ausgangswert, Alter, Krankheitstypen	Nein	Nein	Nein	Nein
Einstufung der Studienqualität	+	+/-	+/(-)	+/(-)	+/(-)
Finanzierung	Novartis	Pfizer Schweiz	Pfizer, Inc.	k. A. (3. Autor von Pfizer SA)	2. Autor: Pfizer, Ltd

Tabelle 4.5-21: Datenextraktion – Ergebnisse/7

Verfasser (Jahr)	Delea et al. (2005)	Lange/Szucs (2004)	Olsson et al. (2004)	Gómez-Gerique et al. (2004)	Buller et al. (2003)
Land	USA	Deutschland	Schweden	Spanien	UK
<b>Ergebnisse Basisszenario</b>					
Einsparung intramural ja/nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Gesamtkosten Interventionsgruppe	\$ 12.195	1.919 €/Patient	18.465 SEK/Patient	1.921 €/Patient in 16 Wochen	£ 851,59/Patient
Davon zusätzliche Kosten	\$ 7.770	282 €/Patient	1.683 SEK/Patient (Statinkosten)	€ 128,04/Patient	£ 102,82/Patient
Einsparung monetär	\$ 4.303	121 €/Patient	k. A. (1.096 SEK/Patient)	k. A. (€ 60,3/Patient)	£ 35,28/Patient
Zusätzliche Kosten netto	\$ 3.467	161 €/Patient	587 SEK/Patient	€67,47/Patient	£ 67,54/Patient
Einsparungspotenzial prozentuell	k. A.	43 % d. Statinth. nach 16 Wochen durch Einsparung eingespielt	66 % der Statinkosten durch Einsparung eingespielt	47 % der Statinkosten durch Einsparung eingespielt	1/3 der Statinkosten nach 16 Wochen durch vermiedene Events eingespart
Ergebnis Outcome IKEV; IKNV	0,78 LYS; 0,68 QALYs \$ 13.505/LYS; \$ 15.454/QALY	4.195 €/verhindertem Ereignis	k. A. 15.076 SEK/vermied. Event	k. A. € 1.760/vermiedenem kardio-vask. Event	k. A. £ 1.762,04/vermiedendem Event
Ergebnis Sensitivitätsanalyse	\$8.649 bis \$31.773/LYS (RR); sensitiv bei Kosten für Intervention und Herztod; > 90 % Wahrscheinlichkeit für CEA unter \$ 26.000/LYS	Medikationskosten und Anzahl vermiedener Ereignisse halten Ergebnis rel. stabil; Behandlungskosten haben größten Einfluss	Kein signifikanter Effekt bei multivariater Analyse; bei univariater Analyse break-even bei Veränderung der CABAG od. PTCA	Kein signifikanter Effekt bei multivariater Analyse; bei univariater Analyse break-even bei Veränderung der CABAG od. PTCA	Kosten für PCTA und Bypass haben größten Einfluss
Resümee der AutorInnen	KE gegeben	Günstiges KE-Verhältnis gegeben	Erheblicher Kosten-Offset der Zusatzkosten gegeben, Langzeit-Effekte könnten break-even bewirken	Erheblicher Kosten-Offset der Zusatzkosten gegeben, Langzeit-Effekte könnten break-even bewirken	Vertretbares KE-Verhältnis

#### 4.5.4 Übersicht zu verwendeten entscheidungsanalytischen Modellen

Wie bereits unter 4.5.2. angeführt, arbeiteten 11 der angeführten Studien mit entscheidungsanalytischen Modellen. Diese Modelle sollen nun gesondert herausgegriffen und einer kritischen Bewertung unterzogen werden. Ziel ist es dabei, jene Modelle zu identifizieren, die sich als Basis für eine österreich-spezifische Entscheidungsanalyse eignen. Als Kriterien für eine Empfehlung werden die Qualität und Aktualität der Modelle herangezogen, sowie die Ausführlichkeit der Modellbeschreibung, die eine wesentliche Voraussetzung für die Verwertbarkeit des Modells darstellt. Wenn bei knapper dargestellten Studien die zur Verfügung gestellte Information auf eine hohe Qualität schließen ließ und die Fragestellung für die österreichische Analyse adäquat erschien, wurden die Studienautoren kontaktiert und um ergänzende Informationen ersucht.

Die Tabellen 4.5-22 bis 4.5-24 zeigen die entscheidungsanalytischen Modelle im Überblick. Insgesamt sind 11 Arbeiten dargestellt, wovon einige gleich vorweg von einer genaueren Beurteilung ausgeschlossen wurden (grau schattiert). Darunter fallen die Modelle von Scuffham et al. (2004) und Delea et al. (2005) aufgrund der eingeschränkten Fragestellung (Statine nach erfolgreicher PCI) und die Arbeit von MacLaine (2001) aufgrund eines als zu kurz eingestuften Zeithorizonts von einem Jahr. Nach Evaluierung der restlichen Modelle wurden zudem folgende Modelle als ungünstig für eine weiterführende Verwertung eingestuft: Ashraf et al. (1996), da das Modell ausschließlich für eine männliche Risikopopulation gültig ist, Muls et al. (1998), da die AutorInnen das ‚Ashraf-Modell‘ verwenden, Barry et al. (2002), Elliott et al. (1999), Tsevat et al. (2001) und Russel et al. (2001), da die Qualität und/oder Präzision der Modelle im Vergleich zu den restlichen Studien deutlich eingeschränkt ist. Qualitätsdefizite zeigten sich in erster Linie bei der Darstellung der Kostendaten (insbesondere häufig fehlende Mengen- und Preisgerüste) und bei der Nachvollziehbarkeit der Berechnung von Übergangswahrscheinlichkeiten und Behandlungserfolgen in der Form von LYS oder QALYs. Aufgrund mangelnder Daten zu klinischen Endpunkten wurden in den genannten Studien Veränderungen in Morbiditäts- und Mortalitätsraten häufig auf der Basis von Kohortenstudien berechnet. Dies erfolgte unter der Annahme, dass eine Senkung des Cholesterinlevels (intermediärer Endpunkt in der klinischen Studie) mit einer bestimmten Morbiditäts- bzw. Mortalitätsreduktion einhergeht. Wie unter 4.5.2. bereits angeführt, kann diese Methode als unsicherer eingestuft werden als ein Modell, das direkt auf klinische Endpunkte aus Studien zurückgreift.

Die Modelle von Johannesson et al. (1997) und Ward et al. (2005) sind am detailliertesten ausgeführt, wobei letzteres – integriert in einen HTA-Bericht – die ausführlichste Beschreibung der zugrunde liegenden Daten und Methoden enthält und zudem als unabhängige Studie eingestuft werden kann.

**Bewertung der Modelle für Eignung zu österreich-spezifischer Anwendung**

**Auswahl der untersuchten Modelle**

**Qualitätsdefizite bei Darstellung der Kostendaten, bei der Berechnung von Übergangswahrscheinlichkeiten und von Behandlungserfolgen**

**Studien mit detaillierter methodischer Ausführung und Modellbeschreibung**

Tabelle 4.5-22: Übersicht zu den Modellen/1

Verfasser (Jahr)	Johannesson et al. (1997)	Maclaine/Patel (2001)	Ward et al. (2005)	Barry/Heery (2002)
Modell Typ	Markov	EB	Markov	Markov
Land	Schweden	UK	UK	Irland
Perspektive	Gesellschaft	UK NHS	UK NHS	k. A.
Untersuchte Intervention/Komparator	Simvastatin/Plazebo	Atorva-, Ceriva-, Fluva-, Prava-, Simvastatin/keine Intervention; Statine mit niedrigsten Kosten	Statine/Plazebo	Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Simvastatin/Plazebo
Zeithorizont	Lebenszeit	1 Jahr	Lebenszeit	Lebenszeit
Annahmen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risiko nach 5 Jahren Behandlung wie bei nicht-Behandlung</li> <li>• Risikoreduktion nur bei 1. Folgeereignis</li> <li>• zusätzliche Kosten nur Medikamentenkosten</li> <li>• Kosten für KHK Ereignisse im 1. Jahr höher als in Folgejahren</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• alle Patienten bekommen Standardempfehlung zu Lebensstil</li> <li>• jährliches Risiko für KHK steigt mit dem Alter; Ratio KHK/CVD-Risiko verändert sich mit Alter</li> <li>• RR entsprechen jenen der durchgeführten Meta-Analyse</li> <li>• RR nach 'intention to treat' Ansatz gelten für klinische Praxis</li> <li>• Utilities aus Sekundärliteratur gelten für definierte Kohorte und nehmen mit Alter ab</li> <li>• Kosten für CVD Ereignis im 1. Jahr höher als in Folgejahren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RR aller Statine entsprechen jenen der 4S-Studie</li> <li>• Behandlungseffekt lebenslang</li> <li>• Kosten für KHK sind Einmalkosten</li> </ul>
Gesundheitszustände/ Krankheitspfad	1: post KHK Ereignis 2: weiteres Ereignis fatal 3: weiteres Ereignis nicht fatal (chronisches Stadium) 4: Tod durch nicht KHK Ereignis		1:*post CVD Ereignis 2: weitere Ereignisse nicht fatal 3: Tod KHK 4: Tod CVD 5: Tod andere Ursache	1: post KHK Ereignis 2: nicht-fatales weiteres Ereignis 3: Tod
Zykluslänge	1 Jahr		1 Jahr	1 Jahr
Bemerkungen zu Daten (Übergangswahrscheinlichkeiten, Datenauswahl, Behandlungseffekte, Kosten, Wirksamkeit, etc.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übergangswahrscheinlichkeiten nach 5 'hazard functions' basierend auf Plazebogruppe in 4S (Poisson Modell)</li> <li>• LYS nach RR in 4S</li> <li>• Preise spiegeln tatsächliche Kosten wider (keine Gebühren)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausgangsverteilung und Übergangswahrscheinlichkeiten nach UK Registerdaten und UK Studien</li> <li>• LYS nach RR in Meta-Analyse; utilities nach UK Befragung und spezifische Studien</li> <li>• Kosten nach Sekundärliteratur und Expertenbefragung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übergangswahrscheinlichkeiten nach 4S Plazbogruppe mit Altersanpassung nach irländ. Überlebensstafeln</li> <li>• LYS nach RR in 4S-Studie; utilities nicht nachvollziehbar</li> <li>• Quelle für Kostendaten unklar</li> </ul>
Variablen in Sensitivitätsanalyse	Alter; CI der RR; Mortalitätsrisiko; Kosten der zusätzlichen Lebensjahre; Medikationskosten; Lebensqualität		Probabilistisch; univariat: Zeithorizont, Diskontierungsrate; (Statin)kosten; Compliance, RR, Nutzwert,	Statinpreise, Diskontierungsrate; Alters- und Geschlechtsszenarien
Ausführlichkeit der Darstellung	eingeschränkt		vorhanden	eingeschränkt

EB = Entscheidungsbaumanalyse; \* Differenzierung zwischen post stabile AP, post instabile AP, post MI, post TIA, post Schlaganfall

Tabelle 4.5-23: Übersicht zu den Modellen/2

Verfasser (Jahr)	Muls et al. (1998)	Ashraf et al. (1996)	Elliott/Weir (1999)	Tsevat et al. (2001)
Modell Typ	Markov (übernommen von (Ashraf et al. 1996)	Markov/EB	Markov	Markov
Land	Belgien	USA	USA	USA
Perspektive	k. A.	Gesellschaft	k. A.	Gesellschaft
Untersuchte Intervention/Komparator	Pravastatin/Plazebo	Pravastatin/Plazebo	Simva-, Atorva-, Ceriva-, Fluva-, Lova-, Pravastatin/Plazebo	Pravastatin/Plazebo
Zeithorizont	10 Jahre	10 Jahre	Lebenszeit	Lebenszeit
Annahmen	Siehe Ashraf et al. (1996)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RRR nur bei Männern</li> <li>• Senkung der Morbidität in klinischer Studie führt zu Senkung in Mortalität</li> <li>• Beide Gruppen haben post MI gleiche jährlich Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken</li> <li>• nach 10 Jahren post MI Überleben kein Unterschied in Morbidität und Mortalität zu nicht-MI Patienten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RR aller Statine entsprechen jenen der 4S-Studie</li> <li>• jährliche RRR konstant</li> </ul>	<p>Modell 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungseffekt bleibt aufrecht, so lange Behandlung erfolgt</li> </ul> <p>Modell 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nach 10 Jahren ist ‚case-fatality rate‘ in beiden Gruppen gleich</li> <li>• Kosten nach 6 Jahren entsprechend dem Durchschnitt der Jahre 1 bis 6</li> </ul>
Gesundheitszustände/ Krankheitspfad		<p>1: post KHK Ereignis</p> <p>2: Tod durch KHK</p> <p>3: Tod durch anderes Ereignis</p>	k. A.	<p>Modell 1:</p> <p>1: am Leben</p> <p>2: Tod</p> <p>Modell 2:</p> <p>1: kein Ereignis</p> <p>2: nicht-fatales Ereignis</p> <p>3: Tod</p>
Zykluslänge		1 Jahr	1 Jahr	1 Jahr
Bemerkungen zu Daten (Übergangswahrscheinlichkeiten, Datenauswahl, Behandlungseffekte, Kosten, Wirksamkeit, etc.)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übergangswahrscheinlichkeiten nach Sekundärliteratur und Framingham Daten</li> <li>• Kosten an ‚drop outs‘ angepasst, Benefits nach intention-to-treat Ansatz</li> <li>• LYS nach RR für nicht-fatale Ereignisse in PLAC-Studien</li> <li>• langfristige Morbidität und Mortalität(sverringung) nach Framingham Studie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline Mortalitätsraten nach Life-Table und ‚natural history of disease‘ Studien</li> <li>• LYS nach RR in 4S-Studie</li> <li>• Kosten nach Sekundärliteratur (rudimentär)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalitätsraten nach US Life-Tables und ‚Coronary Heart Disease Policy Model‘ angepasst an Schweregrad von klinischer Studienpopulation</li> <li>• LYS nach RR der Gesamtmortalität und nicht-fataler Ereignisse in CARE-Studie</li> <li>• Utilities transformiert von ‚rating scale‘</li> <li>• Kosten auf Basis tatsächlicher Ressourcenverbräuche</li> </ul>
Variablen in Sensitivitätsanalyse		Hospitalisierungskosten; Effektivitätsparameter; (insb. jährl. post-MI CVD Mortalitätsrate); Dauer der Statintherapie;	Alter, Statinkosten, MI-Kosten, Diskontierungsraten	Alle Annahmen und Modelparameter, insb. Spitalskosten
Ausführlichkeit der Darstellung		eingeschränkt	eingeschränkt	eingeschränkt

Tabelle 4.5-24: Übersicht zu den Modellen/3

Verfasser (Jahr)	Russel et al. (2001)	Suffham/Chaplin (2004)	Delea et al. (2005)
Modell Typ	Markov	Markov/EB	Markov
Land	Kanada	USA	USA
Perspektive	Gesundheitssystem	Gesellschaft	Gesundheitssystem
Untersuchte Intervention/Komparator	Atorvastatin/Plazebo, Simva-, Prava-, Lovastatin	Fluvastatin/Plazebo	Fluvastatin/nur Diet
Zeithorizont	Lebenszeit	10 Jahre	Lebenszeit
Annahmen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Senkung Serumcholesterin führt zu verringerter Morbidität und Mortalität (basierend auf Framingham Daten)</li> <li>KHK Risiko hängt von Cholesterinlevel ab, unabhängig ob dieser mit oder ohne Medikamente erreicht wird</li> </ul>		
Gesundheitszustände/Krankheitspfad	1: post KHK Ereignis (weniger als 1 Jahr) + Statine 2: wie 1 ohne Statine 3: post KHK Ereignis (mehr als 1 Jahr) + Statine 4: wie 3, ohne Statine 5: Tod		
Zykluslänge	1 Jahr		
Bemerkungen zu Daten (Übergangswahrscheinlichkeiten, Datenauswahl, Behandlungseffekte, Kosten, Wirksamkeit, etc.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Übergangswahrscheinlichkeiten basieren auf Framingham Daten</li> <li>Effektivität aus 8-Wochen follow-up Studie (nur intermediärer Endpunkt)</li> <li>Berechnung LYS auf Basis reduzierter Chol.Level nicht nachvollziehbar</li> <li>Kostendaten nicht nachvollziehbar</li> </ul>		
Variablen in Sensitivitätsanalyse	Statinpreis, Kosten für CAD, Complianceraten, Diskontierungsraten		
Ausführlichkeit der Darstellung	eingeschränkt		

## 5 Diskussion der Ergebnisse und Schlussfolgerungen

### 5.1 Gesamteinschätzung der Studienergebnisse

Nach der Darstellung und kritischen Einbettung der methodischen Charakteristika sowie der Studienergebnisse lässt sich zusammenfassend folgende Einschätzung zur Kosten-Effektivität des Einsatzes von Statinen in der Sekundärprävention abgeben:

Die vorangegangenen Ausführungen haben zahlreiche Aspekte aufgezeigt, nach denen die Studienqualität in mehrfacher Hinsicht als eingeschränkt zu betrachten ist. Nichtsdestotrotz weisen einzelne Studien für sich gesehen eine hohe Qualität auf. Ausschlaggebend ist in diesem Zusammenhang, in welche Richtung die Studienergebnisse aufgrund der dargestellten Mängel verzerrt werden könnten und inwieweit sich dadurch Abweichungen von der Gesamteinschätzung der Ergebnisse ergeben. Im vorliegenden Fall, wo der Statineinsatz durchgängig als kosten-effektiv eingestuft wurde, geht es also um die Frage, inwieweit eine Verbesserung der Studienqualität eine gegenteilige Einschätzung zur Folge haben könnte.

Wenn es um die Frage des Statineinsatzes in der Sekundärprävention auf sehr allgemeiner Ebene geht, sind die Ergebnisse als robust zu bewerten. Manche methodischen Verbesserungen könnten das KEV sogar begünstigen. Würde man etwa einige der unberücksichtigten Kostenkomponenten in die Berechnung integrieren, wäre von einem höheren Einsparungspotenzial auszugehen, was ein günstigeres Kosten-Effektivitätsverhältnis zur Folge hätte. So liegen bei Ward et al. (2005) in jenem Szenario, das vermiedene Schlaganfälle berücksichtigt, die Kosten-Effektivitätsraten geringfügig unter jenen, die nur vermiedene Ereignisse aufgrund koronarer Herzerkrankung einbeziehen. Bei einer zusätzlichen Quantifizierung der direkten nicht-medizinischen Kosten wie etwa der mit der Erkrankung verbundenen informellen Pflege und der Kosten für Rehabilitation ist eine weitere Vergrößerung des Einsparungseffektes anzunehmen.

Jedoch auch ein umgekehrter Effekt ist nicht auszuschließen. Zu beobachten ist etwa, dass die sehr aktuelle Studie von Ward et al. (2005), deren Effektivitätsdaten auf einer als hochwertig eingestuften statistischen Meta-Analyse beruhen zu einem durchschnittlich höheren IKEV kommt, als ältere Evaluationen mit vergleichbarer Qualität und Fragestellung, die auf einer Einzelstudie basieren. Zu beachten ist allerdings, dass Ward et al. (2005) als Outcome-Parameter QALYs verwenden, während in den meisten anderen Fällen mit LYS gerechnet wurde und dass bei Ward et al. (2005) – im Gegensatz zu den meisten anderen Studien – Kosten der Statinbehandlung im niedergelassenen Bereich einbezogen wurden, die sich in einer vergleichsweise höheren IKEV niederschlagen. Eine direkte Vergleichbarkeit ist daher nicht gegeben bzw. liegt auch das ‚ungünstigere‘ Ergebnis der Ward et al. Studie nach Aussage der AutorInnen mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit deutlich unterhalb des britischen Grenzwerts der Zahlungsbereitschaft. Eine weitere Beobachtung insbesondere der tatsächlichen und langfristigen Wirksamkeit von Statinen hinsichtlich Morbidität und Mortalität ist dennoch angebracht. Insbesondere ist bei der Anwendung der Statine in einer unselektierten PatientInnenpopulation von einer schlechteren Wirksamkeit und damit von einem ungünstigeren Kosten-Effektivitäts-Verhältnis auszugehen.

**zusammenfassende  
Einschätzung**

**zentrale Frage:  
Sind die Ergebnisse  
unter Berücksichtigung  
der Qualitätsmängel als  
robust zu bewerten?**

**bezogen auf die  
untersuchten  
Studienpopulationen  
und unter  
Berücksichtigung der  
angewandten  
Beurteilungskriterien ist  
die Statintherapie im  
Durchschnitt als  
kosten-effektiv  
einzuschätzen**

**leichte Verzerrungen  
der IKEVs sind  
wahrscheinlich, eine  
Überschreitung der  
Grenzwerte ist jedoch  
nicht zu erwarten**

**zu prüfen ist die  
tatsächliche und  
langfristige Wirksamkeit  
in Versorgungsrealität**

**bei Subgruppenuntersuchungen bleiben Ergebnisse widersprüchlich**

Weniger eindeutig ist das Ergebnis, wenn es um die differenzierte Betrachtung einzelner Subgruppen geht. Bei der geschlechtsspezifischen Einschätzung zur Kosten-Effektivität ergaben sich widersprüchliche Ergebnisse, wobei allerdings auch im Fall eines ungünstigeren Verhältnisses bei Frauen die definierte Grenze, ab der ein Ergebnis als nicht kosten-effektiv zu bewerten ist, in keinem Fall überschritten wurde. Wenn das ungünstigere IKEV auf geschlechtsspezifische Einkommensunterschiede oder Erwerbsquoten zurückzuführen ist, ist bei einer Adjustierung dieser Parameter von einer Verschiebung zugunsten des Statineinsatzes bei Frauen zu rechnen. Bezüglich Unterschiede in den Altersgruppen überschritt lediglich bei sehr alten PatientInnen das IKEV die angegebenen Grenzwerte.

**Literaturbasis für Differenzierung zwischen einzelnen Statinen zu dünn**

Was die Differenzierung zwischen einzelnen Statinen anbelangt, ist von einer Entscheidung auf Basis der vorgelegten Studien abzuraten. Die methodischen Defizite (z. B. indirekte Vergleiche anstatt ‚head to head trials‘) lassen keine seriöse Bewertung des Ergebnisses zu. Auffällig ist zwar, dass Atorvastatin in mehreren Studien das vergleichsweise günstigste KEV attestiert wird, allerdings ist zu berücksichtigen, dass diese Studien von der entsprechenden Herstellerfirma (mit)finanziert wurden.

**Auswahl der Bewertungskriterien erfordert kritischere Auseinandersetzung und mehr Transparenz**

Während die Ergebnisse für sich gesehen im Großen und Ganzen als robust betrachtet werden können, ist die Bewertungsmethode deutlich kritischer zu hinterfragen. Die durchgehend mangelnde Transparenz in der Verwendung von Werten für die Zahlungsbereitschaft, sowie die als teilweise willkürlich empfundene Auswahl an Vergleichswerten (z. B. Vergleich des KEVs der Statintherapie mit jenem zur Behandlung eines Mama-CAs) sind angesichts der Relevanz dieser Parameter für die Gesamtaussage einer Studie als heikel zu bezeichnen.

## 5.2 Limitationen des Reviews

**subjektives Interpretationspotential durch Ausführung des Reviews von Einzelperson**

Als primäre Einschränkung ist zu erwähnen, dass die Durchführung des Reviews unter suboptimalen Bedingungen erfolgte: Für eine umfassende Bewertung der Studien sind Kenntnisse zur Epidemiologie der Erkrankung, zum Versorgungsgebiet, zu involvierten Einrichtungen und Personenkreise, zu Behandlungs- und Interventionsmethoden, zu gesundheitsökonomischen und politischen Rahmenbedingungen, zur Methode der Entscheidungsanalyse, zur epidemiologischen Methodik sowie biometrische Fachkenntnisse erforderlich. Daher wird für die Durchführung einer Literaturübersicht eine Begutachtung von mindestens zwei unabhängigen ExpertInnen empfohlen (vgl. Kapitel 4.4). Im vorliegenden Review wurde entsprechend der vorhandenen Rahmenbedingungen die Auswahl der Studien, die Datenextraktion und die Bewertung der Studienqualität von einer Einzelperson durchgeführt. Die Begutachtung des Reviews durch externe Experten sollte dennoch eine entsprechende Qualitätssicherung gewährleisten.

**sprachlicher bias nicht auszuschließen**

Aufgrund beschränkter Sprachkenntnisse konnten nur englisch- und deutschsprachige Studien berücksichtigt werden, ein sprachlicher bias ist daher nicht auszuschließen.



Der Zugang zu einschlägigen Datenbanken war nur bedingt gegeben. Unter den vorhandenen Rahmenbedingungen wurde auf eine Ausweitung der Recherche (z. B. auf Datenbanken zu ökonomischer Literatur) verzichtet. Ein Abgleich der Rechercheergebnisse mit jenen eines sehr aktuellen Reviews (Ward et al. 2005) sollte verhindern, dass relevante Literaturquellen unberücksichtigt bleiben. Aufgrund der Übereinstimmung in zentralen Punkten bei allen untersuchten Studien ist davon auszugehen, dass eine Berücksichtigung weiterer existierender Studien das Ergebnis nicht verändern würde.

**Recherche beschränkte sich auf limitierte Auswahl von Datenbanken**

**Änderung des Gesamtergebnisses ist nicht zu erwarten**

### 5.3 Bedeutung der Ergebnisse für den österreichischen Kontext

Nach dieser prinzipiellen Einschätzung zur Kosten-Effektivität auf Basis der untersuchten Studien geht es in einer abschließenden Reflexion nun um die Frage, inwieweit die Ergebnisse auch für den österreichischen Kontext Gültigkeit haben. Welte und Leidl (1999) haben dazu eine Prüfliste zur systematischen Analyse der Übertragbarkeit von Studienergebnisse entwickelt. Die folgenden Ausführungen sind an diese Kriterien angelehnt.

**eingesetzte Prüfliste zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Österreich**

Als erster Einflussfaktor ist die Perspektive in den untersuchten Studien zu nennen. Der Großteil der Studien ging von der Perspektive der Hauptfinanzier des Gesundheitssystems aus. Da die Sozialversicherungsträger auch in Österreich den größten Teil der Kosten des Gesundheitssystems tragen, sind die Ergebnisse in diesem Zusammenhang prinzipiell übertragbar, allerdings ergibt sich bei genauerer Betrachtung eine Einschränkung: Im österreichischen Finanzierungssystem trägt die Sozialversicherung im niedergelassenen Bereich alle öffentlichen Kosten, während im stationären Bereich zu einem nicht unerheblichen Anteil weitere Gebietskörperschaften an der Finanzierung beteiligt sind. Das bedeutet, dass die anfallenden Medikamentenkosten für Statine ausschließlich von der Sozialversicherung getragen werden, die konstatierten Einsparungen aufgrund verminderter stationärer Aufnahmen aber neben den Sozialversicherungsträgern auch den anderen Kostenträgern der stationären Versorgung zu Gute kommen. Aus den Studien, die eine gesamtgesellschaftliche Perspektive einnahmen, sind für die Krankenversicherung primär die Ergebnisse zu den direkten medizinischen Kosten relevant. Für die Sozialversicherung insgesamt können auch weitere Kosten von Interesse sein, etwa Kosten für Rehabilitation oder anfallende Pensionszahlungen. Im letzten Fall kann es zur Entlastung der Krankenversicherungsträger bei gleichzeitiger Belastung der Pensionsversicherungsträger kommen (vgl. Kapitel 4).

**IKEVs für österreichische soziale Krankenversicherungsträger aufgrund fragmentierter Finanzierung ungünstiger**

Ein weiteres Kriterium zur Übertragbarkeit sind die ermittelten Präferenzen im Zusammenhang mit Lebensqualitätsdaten. Drummond et al. (2005) merken dazu an, dass die Lebensqualitätsdaten relativ wenige länderspezifische Unterschiede aufweisen und entsprechend problemlos übertragen werden können. Hier ist demnach von einer Übertragbarkeit auszugehen.

**Lebensqualitätsdaten tendenziell übertragbar**

Deutlich schwieriger gestaltet sich die Übertragbarkeit bei Kostendaten. Sie ist im konkreten Fall zunächst dadurch eingeschränkt, dass viele Studien das Basisjahr auf dem die Daten beruhen nicht angeben. Weiters ist im Zusammenhang mit Kosten das Phänomen der relativen Kosten zu beachten, das heißt Kosten für ein Produkt können verglichen mit jenen für ein anderes zwischen Ländern oder über die Zeit variieren. Im Fall der Statine ist das Verhältnis der Medikamentenkosten im Verhältnis zu stationären Kosten von Interesse. Jönsson et al. (1999) und Jönsson (2001) bemerken dazu, dass in reicheren Ländern die stationären Kosten in Relation zu den Medikamentenkosten höher ein-

**Einsparungspotenzial in Österreich tendenziell größer und damit IKEV eher günstiger**

**marginal höheres  
Einsparungspotenzial  
bei indirekten Kosten**

**niedrige  
Frauenerwerbsquote  
führt zu ungünstigerem  
Ergebnis bei Frauen**

**Übertragbarkeit  
durch Diskontrate nur  
marginal eingeschränkt**

**Einfluss des  
länderspezifischen  
technologischen  
Kontextes nicht  
abschätzbar**

**Einfluss durch  
österreich-spezifische  
epidemiologische  
Charakteristika  
erfordern detailliertere  
Untersuchung;  
kardio-vaskuläre  
Sterblichkeit relativ  
vergleichbar**

zuschätzen sind, da die Personalkosten als wichtigster Kostenfaktor der stationären Kosten in diesen Ländern vergleichsweise hoch sind. Über die Zeit betrachtet ist hierbei von einer zunehmenden Ungleich-Relation auszugehen, da viele Statine langfristig als Generikum mit deutlich niedrigeren Preisen auf den Markt kommen. Für das eigentliche Ergebnis bedeutet das, dass ‚reiche Länder‘ von der Reduzierung der Krankenhausaufenthalte stärker profitieren und daher in diesen Ländern mit einem niedrigen IKEV zu rechnen ist. Bei einer Übertragung auf Österreich ist in diesem Fall also von einem eher günstigen Ergebnis auszugehen.

Bei der Übertragung der indirekten Kosten ist zu beachten, wie hoch die Wertschöpfung im Studienland verglichen mit dem Entscheidungsland ist. Da die Statinbehandlung eine Verminderung des Produktionsausfalls nach sich zieht, sind die potenziellen indirekten Kosteneinsparungen in Ländern mit hoher Wertschöpfung höher, das IKEV ist daher niedriger (also günstiger). Welte und Leidl (1999) empfehlen für den Vergleich die pro-Kopf-Wertschöpfung anhand von Kaufkraftparitäten heranzuziehen. Die in diesem Fall relevante Studie rechnet mit schwedischen Wirtschaftsdaten aus dem Jahr 1995. Das schwedische BIP-pro-Kopf zu laufenden Preisen und Kaufkraftparitäten ist seit 1995 geringfügig niedriger als das österreichische (Statistik-Austria 2005). Die indirekte Kosteneinsparung könnte daher in Österreich marginal höher sein, was ein günstigeres IKEV bedeuten würde. Wird bei einer geschlechtsspezifischen Betrachtung der indirekten Kosten auf die Erwerbsquote zurückgegriffen, wäre in Österreich aufgrund der niedrigeren Frauen-Erwerbsquote von einem ungünstigeren IKEV der Statinbehandlung von Frauen auszugehen.

Als weiterer Einflussfaktor ist die Diskontrate zu nennen, die oft einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis hat. Die Übertragbarkeit ist dann eingeschränkt, wenn die empfohlenen Diskonraten zwischen Studienland und Entscheidungsland differieren. Die für Österreich empfohlene Diskontierungsrate liegt bei 5 % (Walter/Zehetmayr 2006). Diese Rate findet auch in einer großen Anzahl der untersuchten Studien Anwendung.

Ein anderer wichtiger, aber schwer einzuschätzender Aspekt ist der länderspezifische technologische Kontext. So können länderspezifische Skaleneffekte oder unterschiedliche Kapazitätsausnutzungen auftreten (z. B. Outputsteigerung bei gleich bleibendem Input). Zudem kann es zu Lerneffekten bei medizinischem und nicht-medizinischem Personal kommen. Wie die stationären Interventionen bei kardio-vaskulären Ereignissen hinsichtlich dieser Aspekte im Vergleich zu den Studienländern zu beurteilen sind, lässt sich ohne genauere Untersuchung schwer abschätzen.

Wesentlich für die Übertragbarkeit ist der epidemiologische Kontext. Unterschiede in der Inzidenz und Prävalenz kardio-vaskulärer Erkrankungen können sowohl die Effekte als auch die Kosten des Statineinsatzes beeinflussen. Das gleiche gilt für Unterschiede in der Altersstruktur oder des Geschlechteranteils jener Personen, die die Statintherapie in Anspruch nehmen, sowie für differierende Inzidenz und Prävalenz von Komorbiditäten oder des Schweregrads der Erkrankung. Für eine genaue Einschätzung wäre auch hier ein detaillierter epidemiologischer Vergleich notwendig. Eine grobe Annäherung lässt sich über den länderspezifischen Anteil der Sterblichkeit an KHK, Schlaganfall und anderen kardio-vaskulären Erkrankungen an der Gesamtsterblichkeit treffen. Hier zeigt sich bei Petersen et al. (2005) mit Ausnahme der Kategorie ‚andere kardio-vaskuläre Erkrankungen‘ ein sehr ähnlicher Sterblichkeitsanteil zwischen Österreich und den primär relevanten Ländern aus den Studien (vgl. Abbildung 5.3-1).

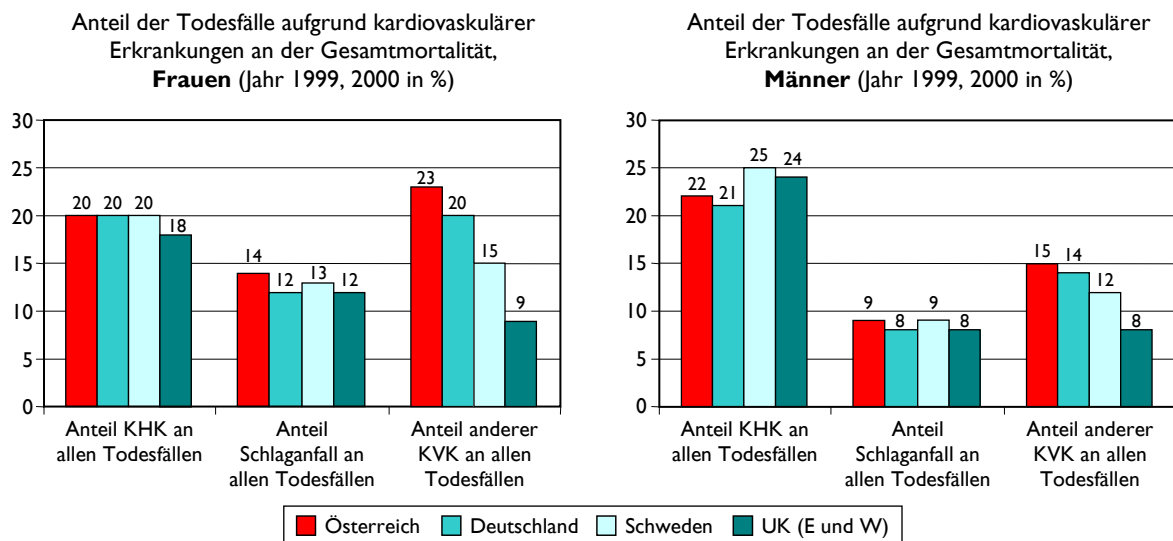


Abbildung 5.3-1: Kardio-vaskuläre Mortalität; Quelle: Petersen et al. (2005)

Neben den epidemiologischen Differenzen hat auch der demografische Kontext einen Einfluss auf die Übertragbarkeit. Für die Statintherapie ist insbesondere die länderspezifische Lebenserwartung zu beachten, die die Höhe der Outcome-Parameter LYS und QALYs beeinflusst. Hier zeigt sich kaum ein Unterschied zwischen Österreich und den Studienländern. Lediglich Schweden weist im Zeitverlauf eine geringfügig höhere Lebenserwartung auf (OECD 2005). Das bedeutet, dass die schwedischen IKEVs die österreichischen tendenziell marginal unterschätzen.

Als letztes Kriterium ist der Unterschied in den Gesundheitssystemen zu nennen. Ausgestaltung und Organisation der Versorgung, sowie Anreizstrukturen (Vergütungssysteme, Anteil der Selbstbehalte etc.) beeinflussen die Leistungsanspruchnahme und damit sowohl potenzielle Effekte als auch Kosten einer Intervention in einem Land oft maßgeblich. Von einem günstigen IKEV ist im Fall der Statintherapie in Ländern mit hoher Hospitalisationsrate und langer Verweildauer auszugehen, da in diesen Ländern die vermiedenen Kosten potenziell höher sind. Die überdurchschnittlich hohen Aufnahmezeiten in Österreich (Hofmarcher/Riedel 2000) könnten daher das KEV begünstigen. Bei der Verweildauer liegt Österreich eher im EU-Mittelfeld (Hofmarcher/Riedel 2000). Bei Herz-Kreislauferkrankungen ist laut OECD Vergleich in Österreich eine etwas höhere Verweildauer als in Deutschland und Großbritannien, sowie eine deutlich höhere Verweildauer als in Schweden zu verzeichnen (vgl. Tabelle 5.3-1). Im Falle einer Übertragung der Ergebnisse auf Österreich würde das eine Überschätzung der ausländischen IKEVs bedeuten, d. h. für Österreich wäre mit einem günstigeren Ergebnis zu rechnen. Allerdings hängt der Einfluss der Verweildauer auf die Ergebnisse der Evaluation von der Bewertungsmethode des Ressourcenverbrauchs ab. Wenn – wie häufig der Fall – Gebühren nach dem „Diagnostic Related Groups“ System als Preis einer Leistung veranschlagt werden, hat die Verweildauer nur einen bedingten Einfluss auf die Kostenberechnung.

**kaum Unterschiede in der Lebenserwartung**

**Versorgungssystem und Anreizwirkungen durch österreichisches Vergütungssystem lassen größten Einfluss auf Ergebnis erwarten**

**günstigeres Ergebnis in Österreich durch längere Verweildauer ist möglich, jedoch ...**

*Tabelle 5.3-1: Stationäre Verweildauern bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Jahr 2001; Quelle: OECD (2005)*

Land	Verweildauer in Tagen
Österreich	12,4
Deutschland	10
Schweden	6,3
UK	11,4

**... Umsetzung des  
theoretischen  
Einsparungspotenzials im  
Versorgungsalltag  
ist fraglich**

Im Zusammenhang mit Organisationsstrukturen und Anreizwirkungen ist vor allem zu hinterfragen, ob die konstatierten Einsparungen an medizinischen Interventionen vor dem Hintergrund der organisationalen und finanziellen Rahmenbedingungen des Entscheidungslandes prinzipiell realistisch sind. Zu einer echten Reduktion medizinischer Interventionen wird es am ehesten dann kommen, wenn Krankenanstaltenträger erstens in der Lage sind, das theoretische Einsparungspotenzial auch in die Praxis umzusetzen und wenn zweitens Einsparungen überhaupt in ihren Interessen liegen. In ersterem Fall ist – angelehnt an Drummond et al. (2005) – zu fragen, inwiefern in Österreich vorhandene Versorgungsstrukturen (Personal, Bettenkapazitäten etc.) vom Krankenanstaltenträger unmittelbar an den veränderten Bedarf angepasst werden können. Im zweiten Fall ist zu überprüfen, ob das Krankenhausvergütungssystem eine Reduktion der medizinischen Interventionen ‚belohnt‘ oder ‚bestraft‘. Im leistungsorientierten österreichischen LKF-System wäre zu untersuchen, ob die derzeitige Bepunktung der relevanten Interventionen einen finanziellen Anreiz für eine Mengenausweitung oder -reduktion mit sich bringt.

## 5.4 Schlussfolgerungen

**trotz zu erwartenden  
günstigen KEVs  
zahlreiche offenen  
Fragen**

Die vorliegende Übersichtsarbeit untersuchte den Einsatz von Statinen in der Sekundärprävention aus gesundheitsökonomischer Perspektive. Obwohl in einem österreichischen Kontext mit abweichenden Ergebnissen zu rechnen ist, kann – ausgehend von der These, dass in reicheren Ländern ein tendenziell niedrigeres KEV wahrscheinlich ist (Jönsson et al. 1999) – mit einem ähnlichen wenn nicht sogar günstigeren Kosten-Effektivitäts-Verhältnis gerechnet werden. Die Ergebnisse werfen jedoch zahlreiche Fragen für weiterführende Forschungsaktivitäten auf:

**zusätzlich zu  
Sekundärprävention ist  
Mengenausweitung in  
Primärprävention  
kritisch zu hinterfragen**

Die Versorgungsstatistik auf europäischer Ebene lässt eine erhebliche Mengenausweitung beim Statineinsatz erkennen. Nach den Tendenzen zu schließen geht es für Entscheidungsträger nicht nur um eine wissensbasierte Entscheidung zum Einsatz von Statinen in der Sekundärprävention, sondern insbesondere um die Finanzierung von Statinbehandlung in der Primärprävention. So deuten jüngst entwickelte Guidelines darauf hin, dass die definierte Risikopopulation für die Primärprävention kontinuierlich ausgeweitet wird (Mackenzie 2005), während die Sekundärprävention mit Statinen nicht einmal mehr in Frage gestellt wird.

Um das prognostizierte KEV des Statineinsatzes für Österreich genau zu kennen, ist ein österreich-spezifisches Modell zu erstellen. Wie die Übersicht über die Modelle unter Kapitel 4.5.4. gezeigt hat, können die Modelle von Johansson et al. (1997) und Ward et al. (2005) für eine österreichische Analyse empfohlen werden, wobei letzteres Modell besonders geeignet erscheint, da es alle Statine in die Analyse integriert, während ersteres nur den Einsatz von Simvastatin untersucht. Mit hoher Wahrscheinlichkeit wird aber neben diesen Modellen auch Evidenz diverser anderer Studien heranzuziehen sein. Eine genaue Auflistung zu den zu verwendenden Datenquellen ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht sinnvoll. Die Auswahl wird unter anderem von der österreichischen Datenlage abhängen und sollte in einem iterativen Prozess in einem interdisziplinären Team erfolgen. Zu beachten und allenfalls zu adaptieren sind jedenfalls die länder- bzw. studienspezifischen epidemiologischen Charakteristika der für die Modellierung verwendeten Kohorten, sowie die Behandlungsmuster und die länderspezifischen Kostendaten, auf denen die Modelle beruhen.

Zu überlegen ist außerdem eine Ausweitung der Fragestellung, angelehnt an aktuelle Entwicklungen und Guidelines, insbesondere was die erwähnte Primärprävention betrifft. Sinnvoll erscheint hierbei, neben Statinen auch andere Maßnahmen zur Senkung des kardio-vaskulären Erkrankungsrisikos in die Betrachtung zu integrieren.

Der Nutzen einer eigenen Kosten-Effektivitätsanalyse wäre ein höherer, wenn von seiten der Entscheidungsträger ein allgemein anerkannter Vergleichsparameter bzw. ein Grenzwert zur Bewertung der Ergebnisse erarbeitet wird. Es gilt etwa zu diskutieren, ob und in welcher Form ein Wert für die Zahlungsbereitschaft nach dem Muster Großbritanniens sinnvollerweise zu erstellen wäre oder ob und wie andere Vergleichsparameter, die den österreichischen Kontext spezifisch berücksichtigen, zu entwickeln wären. In diesem Zusammenhang geht es nicht nur um inhaltliche Fragen, sondern insbesondere um den Prozess der Erstellung eines solchen Grenzwertes, sowie um Fragen der Kommunikation und der öffentlichen Diskussion, sodass der gesundheitspolitische Gehalt dieses Themas entsprechend transportiert wird. Nicht zuletzt erfordern diese Fragen auch eine grundsätzliche Diskussion über gesundheitspolitische Ziele.

Ein letzter Fragenkomplex, der sich aus den Forschungsergebnissen erschließt, ist jener zum aktuellen Statineinsatz in Österreich und seinen Folgewirkungen hinsichtlich Leistungsanspruchnahme. Wie bereits angeführt, ist die länderspezifische Finanzierungs-, Organisations- und die damit verbundene Anreizstruktur des Gesundheitswesens ein wesentlicher Einflussfaktor für die Inanspruchnahme und Durchführung von Interventionen. Zu fragen ist daher, ob die in den Studien aufgrund einer geringeren Anzahl von stationären Interventionen konstatierten Einsparungen in Österreich tatsächlich stattfinden oder ob vielmehr potenzielle Einsparungsmöglichkeiten aufgrund der gesundheitsökonomischen Rahmenbedingungen ungenützt bleiben bzw. ob die Statintherapie im Versorgungsalltag mit einer tatsächlichen Reduktion medizinischer Interventionen verbunden ist. Wie eine aktuelle Untersuchung zeigt (Folino-Gallo 2005), konnte etwa in Ländern mit deutlich unterschiedlichem Statinverbrauch kein entsprechender Unterschied in der kardio-vaskulär bedingten Mortalität festgestellt werden. Derartige Zusammenhänge gilt es für den österreichischen Kontext eingehender zu analysieren.

**Annahme, dass in Österreich ähnliche Ergebnisse zu erwarten sind, ist nur durch eigene Berechnung zu überprüfen**

**bereits existierende Modelle könnten adaptiert werden**

**Alternativen zur Statintherapie mitberücksichtigen**

**Diskussion zu Bewertungskriterien (insb. gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft) in Österreich ist notwendig**

**Vergleich zwischen Modellergebnissen und Versorgungsrealität ist sinnvoll**



## 6 Literatur

- Anand, S. und Hanson, K., 1997, Disability-adjusted life years: a critical review, *Journal of Health Economics* 16, 685-702.
- Ashmore, M., Mulkay, M. und Pinch, T., 1989, *Health and efficiency – A sociology of health economics*, Milton Keynes: Open University Press.
- Ashraf, T., Hay, J. W., Pitt, B., Wittels, E., Crouse, J., Davidson, M., Furberg, C. D. und Radican, L., 1996, Cost-Effectiveness of Pravastatin in Secondary Prevention of Coronary Artery Disease, *American Journal of Cardiology* 78, 409-414.
- Attanasio, E., Russo, P. und Allen, S. E., 2001, Cost-Minimization Analysis of Simvastatin Versus Atorvastatin for Maintenance Therapy in Patients with Coronary or Peripheral Vascular Disease., *Clinical Therapeutics* 23(2), 276-283.
- Avorn, J., Benner, J., Ford, I., Ganz, D. A., Gaw, A., Glynn, R. J., Jackson, J., Lagaay, A. M., Schneeweiss, S., Walley, T. und Wang, P., 2002, Measuring the cost-effectiveness of lipid-lowering drugs in the elderly: the outcomes research and economic analysis components of the PROSPER trial, *Controlled Clinical Trial* 23, 757-773.
- Barry, M. und Heerey, A., 2002, Cost Effectiveness of Statins for the Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Ireland, *Irish Medical Journal* 95(5), 133-135.
- Benzer, W., Aczel, S. und Drexel, H., 2002, A Clinical Practice Model to Estimate the Cost-Effectiveness of Lipid Lowering Therapy With Statins in Patients at Risk for Coronary Artery Disease, *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 5(2), 179-182.
- Berger, K., Klose, G. und Szucs, T. D., 1997, Die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteltherapien am Beispiel von Pravastatin – Eine sozioökonomische Analyse der CSE-Hemmer bei KHK-Patienten, *Medizinische Klinik* 92, 363-369.
- Blanke, B., 2000, Vom Sozialversicherungsstaat zum sozialen Dienstleistungsstaat, in: Blanke, B. und Hilber, J. (Hg.): *Sozialstaat im Wandel. Herausforderungen, Risiken, Chancen, neue Verantwortung*, Düsseldorf: Ministerium für Frauen, Jugend, Familie und Gesundheit des Landes Nordrhein-Westfalen.
- Briggs, A., Sculpher, M. und Buxton, M. J., 1994, Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis, *Health Economics* 3, 95-104.
- Buller, N., Gillen, D., Cascioano, R., Doyle, J. und Wilson, K., 2003, A Pharmacoeconomic Evaluation of the Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study in the United Kingdom, *Pharmacoeconomics* 21 (suppl 1), 25-32.
- Caro, J., Huybrechts, K. F., De Backer, G., De Bacquer, D., Closon, M. C. und Group, f. t. W. E. A., 2000, Are the WOSCOPS clinical and economic findings generalizable to other populations? A case study for Belgium, *Acta Cardiologica* 55(4), 239-46.

- Casciano, R., Tarride, J.-E., Breton, M. C., Pharm, B., Stern, L. und Langer, A., 2004, A Pharmacoeconomic evaluation of the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study in Canada, *Canadian Journal of Clinical Pharmacology* 11(1), e179-e190.
- CCOHTA, 1998, MHG-CoA reductase inhibitors: a review of published clinical trials an pharmacoeconomic evaluations, *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 14(2), 396-398.
- Chisholm, D., Healy, A. und Knapp, M., 1997, QALYS and mental health care, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 32, 68-75.
- Cleland, J. G. F. und Walker, A., 1998, Therapeutic Options and Cost Considerations in the Treatment of Ischemic Heart Disease, *Cardiovascular Drugs and Therapy* 12, 225-232.
- D'Avanzo, W. C., 2004, Incremental cost effectiveness raises issues, *British Medical Journal* 328, 405.
- Delea, T. E., Jacobson, T. A., Serruys, P. W. J. C., Edelsberg, J. S. und Oster, G., 2005, Cost-Effectiveness of Fluvastatin Following Successful First Percutaneous Coronary Intervention, *The Annals of Pharmacotherapy* 39, 610-616.
- Drummond, M., 2003, Methodological Issues in Pharmacoeconomic Submissions, *Spektrum* 8, 1-13.
- Drummond, M. und Jefferson, T. O., 1996, Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ, *British Medical Journal* 313, 275-283.
- Drummond, M., Sculpher, M., Torrance, G. W., O'Brien, B. und Stoddart, G. L. (Hg.), 2005, *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 3rd. Aufl., New York: Oxford University Press.
- Ebrahim, S., Smith, G. D., McCabe, C., Payne, N., Pickin, M., Sheldon, T. A., Lampe, F., Sampson, F., Ward, S. und Wannamethee, G., 1999, What role for statins? A review and economic model, *Health Technology Assessment* 3(19).
- Elliott, W. J. und Weir, D. R., 1999, Comparative cost-effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitors in secondary prevention of acute myocardial infarction, *Am J Health Syst Pharm* 56, 1726-1732.
- Folino-Gallo, P., 2005, Utilisation of statins an coronary heart disease mortality in Norway and Denmark, *European Conference on Public Health*, November, 10-12, Graz.
- Glaser, P., 1998, Strategische Vorgangsweise bei der Anlage einer Wirtschaftlichkeitsuntersuchung, in: Schöffski, O., Glaser, P. und Graf von der Schulenburg, J. M. (Hg.): *Gesundheitsökonomische Evaluationen*, Berlin, Heidelberg: Springer.
- Gómez-Gerique, J. A., Cascioano, R., Stern, L. und Rejas, J., 2004, A pharmacoeconomic evaluation of the effects of atorvastatin on early recurrent ischaemic events in acute coronary syndromes in Spain, *European Journal of Economic Evaluation* 5, 278-284.
- Gotto, A. M., Boccuzzi, S. J., Cook, J. R., Alexander, C. M., Roehm, J. B., Meyer, G. S., Clearfield, M., Weis, S. und Whitney, E., 2000, Effect of Lovastatin on Cardiovascular Resource Utilization and Costs in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS), *American Journal of Cardiology* 86(1), 1176-1181.



- Harris, J., 1987, QALYfying the value of life, *Journal of medical ethics* 13, 117-123.
- Heart Protection Study Group, 2005, Cost-effectiveness of simvastatin in people at different levels of vascular disease risk: economic analysis of a randomised trial in 20536 individuals, *The Lancet* 365, 1779-1785.
- Helfland, M., Carson, S. und Kelly, C., 2005, *Drug Class Review on HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins)*, Oregon: Oregon Health and Science University.
- Hinzpeter, B., Klever-Deichert, G. und Lauterbach, K. W., 1999, Cost effectiveness of treating high risk individuals aged 46-65 years with statins in Germany for primary and secondary prevention of coronary heart disease from the perspective of the social security system, *European Heart Journal* 1 supplement M, M33-M38.
- Hippisley-Cox, J. und Pringle, M., 2000, The cost-effectiveness of lipid lowering in patients with ischaemic heart disease – an intervention and evaluation in primary care, *British Journal of General Practice* 50, 699-705.
- Hofmarcher, M. und Riedel, M., 2000, Ressourcenverbrauch in der EU. 3:1 für den Krankenanstaltensektor, *Health System Watch* 2.
- Johannesson, M., Jönsson, B., Kjekshus, J., Olsson, A. G., Pedersen, T. R. und Wedel, H., 1997, Cost Effectiveness of Simvastatin Treatment to Lower Cholesterol Levels in Patients with Coronary Heart Disease, *The New England Journal of Medicine* 336(5), 332-336.
- Jönsson, B., 2001, Economics of drug treatment: for which patients is it cost-effective to lower cholesterol?, *The Lancet* 358, 1251-1256.
- Jönsson, B., Cook, J. R. und Pedersen, T. R., 1999, The cost-effectiveness of lipid lowering in patients with diabetes: results from the 4S trial, *Diabetologia* 42, 1293-1301.
- Jönsson, B., Johannesson, M., Kjekshus, J., Olsson, A. G., Pedersen, T. R. und Wedel, H., 1996, Cost-effectiveness of cholesterol lowering, *European Heart Journal* 17, 1001-1007.
- Khan, K. S., Riet ter, G., Glanville, J., Sowden, A. J. und Kleijnen, J. (Hg.), 2001, *Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness – CRD's Guidelines for those Carrying out or Commissioning Reviews*, York: NHS Centre for Reviews and Disseminations  
<<http://www.york.ac.uk/inst/crd/report4.htm>>.
- Klever-Deichert, G., Hinzpeter, B., Wendland, G. und Lauterbach, K. W., 2000, Kosten-Nutzen-Analyse einer evidenzbasierten Sekundärprävention koronarer Herzerkrankungen durch Statine – Eine Analyse für Deutschland aus Perspektive der Sozialversicherung, *Medizinische Klinik* 95, 305-313.
- Kunz, R., Ollenschläger, G., Raspe, H., Jonitz, G. und Kolkman, F.-J., 2000, *Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*, Köln: Deutscher Ärzteverlag.
- Lange, A. P. und Szucs, T. D., 2004, Kosteneffektivität von Atorvastatin bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms in Deutschland anhand der MIRACL-Studie, *Medizinische Klinik* 99, 500-505.

- Laufs, U., La, F., V., Plutzky, J. und Liao, J., 1998, Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors, *Circulation* 97(12), 1129-1135.
- Leidl, R., von der Schulenburg, J. M. und Wasem, J. (Hg.), 1999, *Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation – Eine internationale Perspektive*, Baden Baden: Nomos Verlag.
- Mackenzie, G., 2005, European and British guidelines on statins for primary prevention of cardiovascular disease: are they affordable and cost-effective?, *European Conference on Public Health*, November, 10-12, Graz.
- MacLaine, G. D. H. und Patel, H., 2001, A cost-effectiveness model of alternative statins to achieve target LDL-cholesterol levels, *International Journal of Clinical Practice* 55(4), 243-249.
- Maron, D. J., Fazio, S. und Linton, M., 2000, Current Perspectives on Statines, *Circulation* 101, 207-213.
- McCabe, C., 2003, Cost Effectiveness of HMG-CoA Reductase Inhibitors in the Management of Coronary Artery Disease: The Problem of Under-Treatment, *American Journal of Cardiovascular Drugs* 3(3), 179-191.
- McMurray, J. J. V. und Morrison, C. E., 1996, Study greatly underestimates the cost effectiveness of statin treatment, *British Medical Journal* 313, 1142.
- Morris, S., McGuire, A., Caro, J. und Pettitt, D., 1997, Strategies for the management of hypercholesterolaemia – a systematic review of the cost-effectiveness literature, *Journal of Health Services Research* 2(4), 231-250.
- Muls, E., Ganse von, E. und Closon, M. C., 1998, Cost-effectiveness of pravastatin in secondary prevention of coronary heart disease: comparison between Belgium and the United States of a projected risk model, *Atherosclerosis* 137, S111-S116.
- NICE, 2004, *Guide to the Methods of Technology Appraisal*, London: NICE.
- Nord, E., Pinto, J. L., Richardson, J., Menzel, P. und Ubel, P., 1999, Incorporating societal concerns of fairness in numerical valuations of health programmes, *Health Economics* 8, 25-39.
- Obermann, K., Graf von der Schulenburg, J. M. und Mautner, G. C., 1997, Ökonomische Aspekte der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit mit Simvastatin in Deutschland, *Medizinische Klinik* 92, 686-694.
- OECD, 2001, *OECD Health Care Data*, Paris: OECD.
- OECD, 2003, *Pharmaceutical Use and Expenditure for Cardiovascular Disease and Stroke – A Study of 12 OECD Countries*, Paris: OECD.
- OECD, 2005, *OECD Health Data 2005*, Paris: OECD.
- Olsson, A. G., Casciano, R., Stern, L. und Svangren, P., 2004, A pharmacoeconomic evaluation of aggressive cholesterol lowering in Sweden, *International Journal of Cardiology* 96, 51-57.
- Palmer, S., Brady, A. J. und Ratcliff, A. E., 2003, The Cost-Effectiveness of a New Statin (Rosuvastatin) in the UK NHS, *International Journal of Clinical Practice* 57(3), 792-800.

- Pedersen, T. R., Kjekshus, J., Berg, K., Olsson, A. G., Wilhelmsen, L., Wedel, H., Pyörälä, K., Miettinen, T., Haghfelt, T., Faergeman, O., Thorgeirsson, G., Jönsson, B. und Schwartz, J. S., 1996, Cholesterol Lowering and the Use of Healthcare Resources, *Circulation* 93(10), 1796-1802.
- Petersen, S., Peto, V., Rayner, M., Leal, J., Luengo-Fernandez, R. und Gray, A., 2005, *European Cardiovascular Disease Statistics*, London: BHF.
- Pharoah, P. und Hollingworth, W., 1996, Cost effectiveness of lowering cholesterol concentration with statins in patients with and without pre-existing coronary heart disease – life table method applied to health authority population, *British Medical Journal* 312, 1443-1448.
- Philips, Z., Ginnelly, L. und Sculpher, M., 2004, A review of guidelines for good practice in decision-analytical modelling in health technology assessment, *Health Technology Assessment* 8(36), 1-158.
- Pickin, M., McCabe, C., Ramsay, L. E., Payne, N., Haq, I. U., Yeo, W. und Jackson, P. R., 1999, Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitor (statin) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment, *Heart* 82, 325-332.
- Prosser, L. A., Stinnett, A. A., Goldman, P. A., Williams, L. W., Hunink, M. G. M., Goldman, L. und Weinstein, M. C., 2000, Cost-Effectiveness of Cholesterol-Lowering Therapies according to Selected Patient Characteristics, *Annals of Internal Medicine* 132(10), 769-779.
- Reckless, J., 1996, Economic issues in coronary heart disease prevention, *Current Opinion in Lipidology* 7(356-362).
- Rivière, M., Wang, S., Leclerc, C., Fitzsimon, C. und Tretiak, R., 1997, Cost-effectiveness of simvastatin in the secondary prevention of coronary artery disease in Canada, *Canadian Medical Association Journal* 165(7), 991-997.
- Russel, M. W., Huse, D. M., Miller, J. D., Kraemer, D. F. und Hartz, S. C., 2001, Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibition in Canada, *Canadian Journal of Clinical Pharmacology* 8(1), 9-16.
- Schwartz, G. G., Ganz, P., Waters, D. und Arikian, S., 2003, Pharmacoeconomic Evaluation of the Effects of Atorvastatin on Early Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes, *American Journal of Cardiology* 92(1), 1009-1112.
- Scuffham, P. und Chaplin, S., 2004, An Economic Evaluation of Fluvastatin used for the Prevention of Cardiac Events Following Successful First Percutaneous Coronary Intervention in the UK, *Pharmacoeconomics* 22(8), 525-535.
- Siebert, U., Behrend, C., Mühlberger, N., Wasem, J., Greiner, W., Graf von der Schulenburg, J. M., Welte, R. und Leidl, R., 1999a, Entwicklung eines Kriterienkatalogs zur Beschreibung und Bewertung ökonomischer Evaluationsstudien in Deutschland, in: Leidl, R., Graf von der Schulenburg, J. M. und Wasem, J. (Hg.): *Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation. Eine internationale Perspektive*, Baden-Baden: Nomos Verlag.
- Siebert, U., Mühlberger, N., Behrend, C. und Wasem, J., 1999b, *PSA-Screening bei Prostatakarzinom. Systematischer gesundheitsökonomischer Review. Entwicklung und Anwendung eines Instrumentariums zur systematischen Beschreibung und Bewertung gesundheitsökonomischer Studien*, Baden Baden: Nomos Verlag.

- Siebert, U., Mühlberger, N. und Schöffski, O., 2000, Desk Research, in: Schöffski, O. und Graf von der Schulenburg, J. M. (Hg.): *Gesundheitsökonomische Evaluationen*, Berlin: Springer.
- Simvastatin Survival Study Group, S., 1994, Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), *The Lancet* 344(19), 1383-1389.
- Statistik-Austria, 2005, *Bruttoinlandsprodukt je Einwohner in EUR*; [Aufgerufen am: November 2005] Statistik Austria  
<[http://www.statistik.at/statistische\\_uebersichten/deutsch/kl6.shtml](http://www.statistik.at/statistische_uebersichten/deutsch/kl6.shtml)>.
- Szucs, T. D., 1998, Pharmaco-economic aspects of lipid-lowering therapy – is it worth the price?, *European Heart Journal* 19 (supplement M), M22-M28.
- Szucs, T. D., Berger, K., März, W. und Schäfer, J. R., 2000a, Kosteneffektivität von Pravastatin in der koronaren Sekundärprävention bei Patienten mit Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in Deutschland – Eine Analyse auf der Grundlage der LIPID-Studie, *Herz* 5, 487-494.
- Szucs, T. D., Bertel, O., Darioli, R., Gutzwiller, F. und Mordasini, R., 2000b, Pharmakoökonomische Bewertung von Pravastatin in der koronaren Sekundärprävention bei Patienten mit Myokardinfarkt oder instabiler Angina Pectoris, *Schweizer Rundschau Medizinischer Praxis* 89, 745-752.
- Szucs, T. D., Guggenberger, G., Berger, K., März, W. und Schäfer, J. R., 1998, Pharmakoökonomische Bewertung von Pravastatin in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit bei Patienten mit durchschnittlichen Cholesterinwerten – Eine Analyse für Deutschland auf der Grundlage der CARE-Studie, *Herz* 23, 319-329.
- Szucs, T. D., Lüscher, T. F. und Gutzwiller, F., 1997, Einfluss der medikamentösen Cholesterinsenkung auf den Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen – Bedeutung der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4-S-Studie) für die Kostenreduktion unter Schweizer Verhältnissen, *Schweizer Medizinische Wochenschrift* 127(44), 1819-1823.
- Troche, C. J., Tacke, B., Hinzpeter, B., Danner, M. und Lauterbach, K. W., 1998, Cost-effectiveness of primary and secondary prevention in cardiovascular diseases, *European Heart Journal* 19 (supplement), C59-C65.
- Tsevat, J., Kuntz, K. M., Orav, E. J., Weinstein, M. C., Sacks, F. M. und Goldman, L., 2001, Cost-effectiveness of pravastatin therapy for survivors of myocardial infarction with average cholesterol levels, *American Heart Journal* 141(5), 727-734.
- Van Hout, B. A. und Simoons, M. L., 2001, Cost-effectiveness of HMG co-enzyme reductase inhibitors – Whom to treat?, *European Heart Journal* 22, 751-761.
- Walter, E. und Zehetmayr, S., 2006, *Guidelines zur gesundheitsökonomischen Evaluation*, Wien: Institut für Pharmaökonomische Forschung.
- Ward, S., Myfanwy, J., Abdullah, P., Holmes, M., Ara, R., Ryan, A., Yeo, W. und Payne, N., 2005, *Statins for the Prevention of Coronary Events – Technology assessment report commissioned by the HTA Programme on behalf of The National Institute for Clinical Excellence*, London: NICE.

- Welte, R. und Leidl, R., 1999, Übertragung der Ergebnisse ökonomischer Evaluationsstudien aus dem Ausland auf Deutschland: Probleme und Lösungsansätze, in: Leidl, R., Graf von der Schulenburg, J. M. und Wasmann, J. (Hg.): *Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation. Eine internationale Perspektive*, Baden-Baden: Nomos.
- Wendland, G., Klever-Deichert, G. und Lauterbach, K. W., 2001, Kosteneffektivität der lipidsenkenden Therapie, *Herz* 8, 552-560.
- Wiesbauer, F., Kaum, C., Zorn, G., Maurer, G., Huber, K. und Wojta, J., 2002, HMG CoA reductase inhibitors affect the fibrinolytic system of human vascular cells in vitro: a comparative study using different statins, *British Journal of Pharmacology* 135(1), 284-292.
- Williams, A. H., 1997, Intergenerational equity – an exploration of the ‘fair innings’ argument, *Health Economics* 10, 583-585.
- Wilson, K., Marriott, J., Fuller, S., Lacey, L. und Gillen, D., 2003, A model to assess the cost effectiveness of statins in achieving the UK National Service Framework target cholesterol, *Pharmacoeconomics* 21, 1-11.
- Zechmeister, I., 2005, Ungleiche Rechnungen? Ein Blick auf die Gesundheitsökonomie aus geschlechtsspezifischer Sicht, in: Gutierrez-Lobos, K. (Hg.): *Gender Medizin. To be published in Spring 2006*.



# Anhang

## Abkürzungsverzeichnis

AMI .....	Akuter Myokardinfarkt
AP .....	Angina Pectoris
BEF .....	Belgische Francs
CABAG .....	Coronary-Artery-Bypass-Grafting (aortokoronarer Bypass)
CBA .....	Cost-Benefit-Analysis (Kosten-Nutzen-Analyse)
CEA .....	Cost-Effectiveness-Analysis (Kosten-Effektivitäts-Analyse)
CEAC (KEAK).....	Cost-Effectiveness-Acceptability-Curve (Kosten-Effektivitäts-Akzeptanz-Kurve)
CI.....	Konfidenz-Intervall
CMA .....	Cost-Minimisation-Analysis (Kosten-Minimierungs-Analyse)
CPI.....	Consumer-Price-Index
CSE-Hemmer.....	Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer
CUA .....	Cost-Utility-Analysis (Kosten-Nutzwert-Analyse)
HDL.....	High-Density-Lipoprotein
HMG-CoA- Reduktase Hemmer .....	3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-Coenzym A-Reduktase Hemmer
HTA.....	Health Technology Assessment
ICER (IKEV).....	Incremental-Cost-Effectiveness-Ratio (Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis)
ICUR (IKNV).....	Incremental-Cost-Utility-Ratio (Inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis)
KE .....	Kosten-Effektivität
KHK .....	Koronare Herzerkrankungen
KV .....	Krankenversicherung
KVK .....	Kardio-Vaskuläre-Erkrankung
LDL .....	Low-Density-Lipoprotein
LJ.....	Lebensjahr
LMS.....	Life-Months-Saved (gewonnene Lebensmonate)
LYS .....	Life-Years-Saved (gewonnene Lebensjahre)
MI .....	Myokardinfarkt
NHS.....	National Health Service
NNT.....	Number needed to treat
PCI.....	Perikutane koronare Intervention
PTCA.....	Perikutane transluminale Koronarangioplastie
PVD.....	Peripheral-Vascular-Disease (Periphere vaskuläre Erkrankung)
QALY .....	Quality-Adjusted-Life-Years

RR.....	Relatives Risiko
SF .....	Schweizer Franken
SV .....	Sozialversicherung
TIA .....	Transient Ischaemic Attac (transitorische ischämische Attacken)
UK .....	United Kingdom

## **Glossar<sup>16</sup>**

### **Direkte Kosten**

In Geldeinheiten bewerteter Ressourcenverbrauch, der in unmittelbarem Zusammenhang mit der medizinischen Versorgung anfällt (z. B. für stationäre und ambulante Versorgung).

### **Diskontierung**

Nach vorherrschender ökonomischer Theorie haben gegenwärtige Kosten und Nutzen einen höheren Wert als zukünftige. Die Diskontierung (Abzinsung) der zukünftigen Kosten spiegelt die Präferenz der Individuen wider, Kosten lieber in Zukunft als jetzt zu tragen. Die Abzinsung des zukünftigen Nutzens spiegelt die Präferenz der Individuen wider, den Nutzen lieber jetzt als in Zukunft zu erfahren.

### **Entscheidungsbaumanalyse**

Ökonomische Evaluation auf Basis einer (graphischen) Darstellung einer Entscheidungssituation, die alle relevanten Alternativen, unsichere Ereignisse, deren Eintrittswahrscheinlichkeiten sowie die zu erwartenden Ergebnisse umfasst.

### **Extrapolation**

Prognose von Parametern über den vorliegenden Beobachtungszeitraum hinaus.

### **Gewonnene Lebensjahre**

Durchschnittliche zusätzliche Lebensjahre pro Person, die auf die (medizinische) Intervention zurückzuführen sind.

### **Indirekte Kosten**

Verluste in der gesamtwirtschaftlichen Produktion durch krankheitsbedingte verminderte Arbeitsfähigkeit, Erwerbsunfähigkeit oder vorzeitigem Tod.

### **Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (IKEV)**

Differenz zwischen Durchschnittskosten der untersuchten Alternativen dividiert durch die Differenz des durchschnittlichen Nutzens.

---

<sup>16</sup> Adaptiert nach (NICE 2004).



**Klinische Studien**

Untersuchungen zum Nachweis der Wirkung einer Therapie auf experimenteller Basis unter kontrollierten Bedingungen.

**Komparator**

Standardintervention, mit der die untersuchte Intervention verglichen wird. Der Komparator kann auch die Alternative ‚keine Intervention‘ sein.

**Kosten-Effektivitäts-Akzeptanzkurve (CEAC)**

Ein Diagramm, in dem die Zahlungsbereitschaft für verschiedene Interventionen auf der X-Achse und die Wahrscheinlichkeit, dass eine Intervention kosten-effektiv ist auf der Y-Achse dargestellt wird. In ‚technology assessments‘ stellen CEACs eine Möglichkeit dar, die Unsicherheit von Kosten-Effektivitäts-Ergebnissen im Zusammenhang mit Entscheidungen abzubilden.

**Kosten-Effektivitäts-Analyse**

Ökonomische Evaluation, die die Effektivität verschiedener Interventionen in Form eines gemeinsamen ‚Outcome-Parameters‘ misst (üblicherweise natürliche Einheit wie z. B. gewonnene Lebensjahre). Die untersuchten Alternativen werden hinsichtlich der Kosten pro Effektivitätseinheit verglichen.

**Kosten-Nutzen-Analyse (CBA)**

Eine Form ökonomischer Evaluation, in der sowohl Kosten als auch Nutzen in Geldeinheiten dargestellt werden. Der Nutzen wird beispielsweise nach individueller Zahlungsbereitschaft für Interventionen bewertet.

**Kosten-Nutzwert-Analyse (CUA)**

Eine Form der ökonomischen Evaluation, bei der die Effekte der Behandlungsalternativen auf unterschiedliche Aspekte der Gesundheit in einem Index (Nutzwert, z. B. QALYs) zusammengefasst werden. Ihr Ergebnis entspricht den Kosten für eine zusätzliche Einheit des Nutzwertes (z. B. Kosten für ein zusätzliches QALY).

**Markov-Modell**

Ein Szenarienmodell, das den Verlauf einer Erkrankung als eine Reihe von Krankheitszuständen beschreibt, die PatientInnen im Zeitverlauf mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit durchlaufen. Über die Zuordnung von errechneten Ressourcenverbräuchen und Outcomes zu den verschiedenen Krankheitszuständen können Langzeitkosten und Effektivität berechnet werden und darauf aufbauend Kosten-Effektivitätsverhältnisse bestimmt werden.

**Meta-Analyse**

Statistische Technik, mit der die Ergebnisse diverser Studien, die dieselbe Fragestellung behandeln und die gleichen Outcome-Parameter verwenden, als ein Gesamtergebnis berechnet werden können. Das Ziel ist eine Präzisierung und Konzentration der Information aus großen Datenpools. Ergebnisse von Meta-Analysen werden als verlässlicher eingestuft, um eine Hypothese zu bestätigen oder zu widerlegen, als einzelne Studien für sich betrachtet.

**Qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALY)**

Ein Konzept, bei dem die Zeit, die in einem Gesundheitszustand verbracht wird, multiplikativ mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gewichtet wird, die diesem Gesundheitszustand, meist aus der Sicht von PatientInnen oder der Allgemeinbevölkerung, zugeordnet wird. Ein QALY ist ein bei vollständiger Gesundheit verbrachtes Jahr.

**Relatives Risiko**

Verhältnis zwischen dem Risiko, in Gruppe A einen Endpunkt zu erreichen zum Risiko, in Gruppe B den Endpunkt zu erreichen.

**Sensitivitätsanalyse**

Ein Instrument zur Offenlegung des Einflusses unsicherer Annahmen auf das Endergebnis einer Studie. Unsicherheit kann durch fehlende Daten, ungenaue Schätzungen oder methodologische Kontroversen auftreten. Die Sensitivitätsanalyse liefert Information über die Generalisierbarkeit von Ergebnissen und deren Übertragung auf andere Settings. Sie wird durchgeführt, in dem die Berechnungen unter unterschiedlichen Annahmen wiederholt werden. Je stärker das Ergebnis variiert umso unsicherer ist es.

Bei der univariaten Sensitivitätsanalyse wird jeder Parameter individuell-isoliert variiert.

Bei der multivariaten Sensitivitätsanalyse (Szenario-Analyse) werden zwei oder mehrere Parameter gleichzeitig verändert.

Bei der Extremwertanalyse werden ein möglichst optimistischer und möglichst pessimistischer Wert eines Parameters angenommen und deren Einflüsse auf das Ergebnis untersucht.

Die probabilistische Sensitivitätsanalyse ermittelt zunächst die Wahrscheinlichkeit der Verteilung einzelner Parameterwerte und integriert diese in Evaluationsmodelle, die auf entscheidungsanalytischen Modellen basieren (z. B. Monte Carlo Simulation)

**Zeithorizont**

Die Zeitspanne einer Evaluation, für die die Unterschiede zwischen Intervention und Effekten bzw. Kosten ermittelt werden. Da klinische Studien häufig auf wenige Jahre an Beobachtung beschränkt sind, erfolgt für eine längere Zeitspanne zumeist eine Extrapolation der Ergebnisse.

## **Quellenangaben der ausgewählten Studien für Volltextanalyse**

Ashraf et al. (1996)  
Attanasio et al. (2001)  
Avorn et al. (2002)  
Barry/Heery (2002)  
Benzer et al. (2002)  
Berger et al. (1997)  
Buller et al. (2003)  
Caro et al. (2000)  
Casciano et al. (2004)  
CCOHTA (1998)  
Cleland/Walker (1998)  
D'Avanzo (2004)  
Delea et al. (2005)  
Ebrahim et al. (1999)  
Elliott/Weir (1999)  
Gómez-Gerique et al. (2004)  
Gotto et al. (2000)  
Heart Protection Study Group (2005)  
Hinzpeter et al. (1999)  
Hippisley-Cox/Pringle (2000)  
Johannesson et al. (1997)  
Jönsson et al. (1996)  
Jönsson et al. (1999)  
Klever-Deichert et al. (2000)  
Lange/Szucs (2004)  
Maclaine/Patel (2001)  
McCabe (2003)  
Morris (1997)  
Muls et al. (1998)  
Obermann et al. (1997)  
Olsson et al. (2004)  
Palmer et al. (2003)  
Pedersen et al. (1996)  
Pharoah/Hollingworth (1996)  
Pickin et al. (1999)  
Prosser et al. (2000)

Reckless (1996)  
Rivière et al. (1997)  
Russel et al. (2001)  
Schwartz et al. (2003)  
Scuffham/Chaplin (2004)  
Szucs (1998)  
Szucs et al. (1998)  
Szucs et al. (2000a)  
Szucs et al. (2000b)  
Troche et al. (1998)  
Tsevat et al. (2001)  
Van Hout/Simoons (2001)  
Ward et al. (2005)  
Wendland et al. (2001)  
Wilson et al. (2003)

### **Davon: Ausgeschlossene Studien**

Avorn et al. (2002)  
Caro et al. (2000)  
Casciano et al. (2004)  
CCOHTA (1998)  
D'Avanzo (2004)  
Gotto et al. (2000)  
Hippisley-Cox/Pringle (2000)  
McCabe (2003)  
Morris (1997)  
Palmer et al. (2003)  
Prosser et al. (2000)  
Reckless (1996)  
Rivière et al. (1997)  
Schwartz et al. (2003)  
Szucs (1998)  
Wendland et al. (2001)  
Wilson et al. (2003)

## Verwendeter Qualitätskatalog (Siebert et al. 1999a)

Autoren, Titel und Publikationsorgan:	1 = Kriterium erfüllt 1/2 = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant	1, ½, 0, nr
<b>Fragestellung</b>		
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?		
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?		
<b>Evaluationsrahmen</b>		
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?		
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?		
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?		
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?		
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?		
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?		
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?		
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?		
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>		
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?		
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?		
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?		
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?		

<b>Gesundheitseffekte</b>	
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?	
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?	
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)	
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)	
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?	
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?	
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)	
<b>Kosten</b>	
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?	
28. Wurde die Währung genannt?	
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	
<b>Diskontierung</b>	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?	
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	

<b>Ergebnispräsentation</b>	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	
<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	
<b>Diskussion</b>	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	
<b>Schlussfolgerungen</b>	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	